Aus dem
Zentrum der Pharmakologie
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Geschäftsführender Direktor
Prof. Dr. med D. Palm

Rationale Anwendung von Analgetika und Antirheumatika und deren Verordnung bei niedergelassenen Allgemeinmedizinern und Internisten sowie Universitätspolikliniken

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
René Ohmer
aus Speyer

Frankfurt am Main
1983

UNIV.
LEIDEN
PHIL.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523704_0023

Aus dem
Zentrum der Pharmakologie
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Geschäftsführender Direktor
Prof. Dr. med D. Palm

Rationale Anwendung von Analgetika und Antirheumatika und deren Verordnung bei niedergelassenen Allgemeinmedizinern und Internisten sowie Universitätspolikliniken

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
René Ohmer
aus Speyer

Frankfurt am Main
1983

Dekan:	Prof. Dr. med. H. J. Müller
Referent:	Priv.-Doz. Dr. med. D. Hellenbrecht
Korreferent:	Prof. Dr. med. P. S. Mitrou

Tag der mündlichen Prüfung: 21.12.1983

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
2.	MATERIAL UND METHODIK	8
2.1	Auswahl der verordnenden Ärzte	8
2.2	Rezeptmaterial	8
2.3	Validitätsklassen	10
2.3.1	Ausgewählte Standardliteratur zur Bewertung der Präparate	14
2.3.2	Einteilung der Validitätsklassen	16
2.4	Validitätsquotient (VQ)	18
3.	ERGEBNISSE	19
3.1	Klassifizierung der Präparate der Hauptgruppe "Analgetika/Antirheumatika" aus der "Roten Liste 1981" nach den Kriterien der Validität	19
3.1.1	Anmerkungen zur Klassifizierung der Präparate nach den Kriterien der Validität	32
3.2	Häufigkeit der Analgetika/Antirheumatika der "Roten Liste 1981" in den Validitätsklassen	43
3.3	Verschreibungshäufigkeit und Häufigkeitsrang der in der Stichprobe verordneten Präparate bei Allgemeinmedizinern, Internisten und Universitätspolikliniken	44
3.4	Häufigkeit der meist verordneten Analgetika/Antirheumatika der vorliegenden Stichprobe im Vergleich mit den meist verordneten Analgetika/Antirheumatika der Liste der "100 meist verordneten Präparate der ersten neun Monate 1981" des "arznei-telegramms" 4/82	52

Seite

3.5 Verordnungshäufigkeit von Präparaten, die der Betäubungsmittel-Verschreibungs-Verordnung (BtmVV) unterliegen 55

3.6 Gesamthäufigkeit der Verordnungen von Analgetika/Antirheumatika im KV-Bezirk Darmstadt 58

3.7 Häufigkeit der Verschreibungen in den Validitätsklassen 61

3.8 Häufigkeit der Verschreibungen in den Validitätsklassen bei Allgemeinmedizinern, Internisten und Universitätspolikliniken 63

3.9 Verschreibungshäufigkeit verschiedener Arzneimittelspezialitäten bei Allgemeinmedizinern, Internisten und Universitätspolikliniken 65

3.10 Gesamtumfang der Verschreibungen und Anzahl der verschiedenen Arzneimittelspezialitäten bei Allgemeinmedizinern, Internisten und Universitätspolikliniken 67

3.11 Häufigkeitsverteilung der Validitätsquotienten bei Allgemeinmedizinern, Internisten und Universitätspolikliniken 69

3.12 Gesamtumfang der Verschreibungen und Validität der Verordnungen bei Allgemeinmedizinern, Internisten und Universitätspolikliniken 71

3.13 Verschreibungshäufigkeit verschiedener Arzneimittelspezialitäten und Validität der Verordnung bei Allgemeinmedizinern, Internisten und Universitätspolikliniken 73

4. DISKUSSION 75

		Seite
5.	GRUPPENEINTEILUNG DER ANALGETIKA/ANTIRHEUMATIKA	88
5.1	Opiat-Analgetika	88
5.2	"Kleine Analgetika"	90
5.3	Nichtsteroidale Antirheumatika	91
6.	SCHEMA ZUR MEDIKAMENTÖSEN SCHMERZ-BEHANDLUNG UND FIEBERSENKUNG	93
7.	SCHEMA ZUR MEDIKAMENTÖSEN BEHANDLUNG DER RHEUMATOIDEN ARTHRITIS UND ANDERER RHEUMATISCHER ERKRANKUNGEN	95
8.	ZUSAMMENFASSUNG	98
9.	LITERATURVERZEICHNIS	101

1. EINLEITUNG

Im Unterschied zu verschiedenen anderen Industriestaaten (z.B. Finnland, Großbritannien, USA, Schweden, Norwegen), wo zum Teil auf breitester Basis Daten über ärztliche Arzneiverordnungen erhoben wurden und z.B. für vielfältigste sozialmedizinische und epidemologische Untersuchungen, für gesundheitspolitische Planungszwecke und Arzneimittelkostenfeststellung sowie als Grundlage und Motivation für eine rationale Anwendung von Arzneimitteln zur Verfügung standen (Greiser und Westermann, 1979), sind empirische Erhebungen und wissenschaftliche Untersuchungen zur Verordnungspraxis niedergelassener Ärzte in der Bundesrepublik Deutschland, sofern sie nicht von der pharmazeutischen Industrie als Instrument der Marktforschung betrieben wurden (Greiser und Westermann, 1976, 1979, Langbein et al., 1981) ein relativ wenig erschlossenes Terrain. Obgleich mit dem "GKV-Arzneimittelindex", der auf eine Vereinbarung der Spitzenverbände der Krankenkassen, der Arbeitsgemeinschaft der Berufsvertretung Deutscher Apotheker/Deutscher Apothekerverein sowie der Kassenärztlichen Bundesvereinigung unter Federführung des Wissenschaftlichen Instituts der Ortskrankenkassen (WIdO) aus dem Jahre 1980 zurückgeht, erstmals öffentlich Zahlen über die Verordnung aller Kassenärzte zugänglich sind, "ist es dringend erforderlich, von seiten des Staates und der Versicherungsträger in vermehrtem Maße Mittel bereitzustellen, um eine systematische, regelmäßige Auswertung der Verordnungen von Arzneimitteln vorzunehmen" (Gross, 1983, S. 666).

Bei den seit 1962 von Pharmakologen aus dem Universitätsbereich vorgelegten Studien (Herken, 1962, Großler, 1970, Greiser und Westermann, 1976, 1979, Schulz, 1977, Patzelt, 1979, Leukel, 1981) zeichnet sich die "Vorläufige Analyse" zu "Verordnungen niedergelassener Ärzte in Niedersachsen 1974 und 1976" von Greiser und Westermann erstmals durch eine große Repräsentativität aus.

UNIV. LIBRARY

In ihrem abschließenden "Forschungsbericht" definieren Greiser und Westermann allgemeine Kriterien einer rationalen Arzneitherapie und als Kriterien zur Beurteilung von Arzneimitteln zur Behandlung der Herzinsuffizienz deren Klassifikation in Gruppen.
Die angeführten Untersuchungen über das Verordnungsverhalten niedergelassener Ärzte standen im Zusammenhang mit spezifischen Fragestellungen, wie pharmakologische Medizinerausbildung (Herken, 1962), Häufigkeit von Arzneimittelnebenwirkungen und Kosten medikamentöser Therapie (Greiser und Westermann, 1976), Diagnose, ärztliche Leistung und Arzneimittelverordnung (Schulz, 1977) oder Validität der Verordnung einzelner Verschreiber in Abhängigkeit von Dauer der Praxistätigkeit und Niederlassungsort (Leukel, 1981).
Die sich an die Verordnungsanalysen anschließenden von Greiser et al. bearbeiteten Arzneimittelindizes (Greiser, Hrsg., 1981, 1983) sind als Auflistung und vergleichende Beurteilung des "therapeutischen Wertes" von Arzneimitteln verschiedener therapeutischer Klassen "anhand gesicherten Wissens aus der klinisch-pharmakologischen Forschung" "zur Förderung einer kritischen Einstellung zu jeder Art von Arzneitherapie" und "indirekt" als Grundlagen rationaler Pharmakotherapie (Greiser, Hrsg., 1983, S. XII) zu verstehen.

Die nun vorliegende Untersuchung der analgetischen, antirheumatischen Verschreibungspraxis verschiedener Ärztegruppen vor dem Hintergrund einer den Kriterien einer rationalen Pharmakotherapie verpflichteten Bewertung der angebotenen und verschriebenen Arzneimittel und in Abhängigkeit von Verordnungsumfang wie -spektrum läßt sicherlich keine medizinische Gesamtbeurteilung einer medikamentösen Schmerz- und Rheumatherapie zu. Dazu wären Aussagen über den individuellen Patienten, wie z.B. dessen Symptome, den Verlauf der Krankheit und den Therapieeffekt und seitens des be-

handelnden Arztes z.B. dessen diagnostischen Schlußfolgerungen und Therapiebegründungen von notwendigem Interesse. Eine solch umfassend beurteilende Untersuchung ist nur im Rahmen einer begrenzten klinischen oder Praxis-Studie zu leisten (Zschoke et al., 1981).

Mit der Beantwortung der zentralen Fragen dieser Analyse, welche Analgetika/Antirheumatika wurden in der "Roten Liste 1981" angeboten und von verschiedenen Ärztegruppen verschrieben, und entsprechen die angebotenen und verordneten Medikamente den Forderungen einer pharmakologisch begründeten und medizinisch rationalen Therapie, sollte ein bescheidener Beitrag zur Arzneimitteltransparenz (Transparenz des Pharma-Angebots als auch der "ärztlichen Nachfrage") geleistet werden.

Zur Beantwortung dieser Fragen war neben der Erhebung der empirischen Daten ein auf anerkannten, allgemeinen pharmakotherapeutischen Grundsätzen basierender Bewertungsmaßstab zu formulieren.
Das Instrument der pharmakologischen Bewertung der Arzneimittel sind die Validitätsklassen; auf diesen fußend beschreibt der Validitätsquotient die pharmakologische Wertigkeit der Medikamentenverordnungen der einzelnen verschreibenden Ärzte.

Als Übersicht wird im folgenden der Untersuchungsgegenstand in seinen Spezifikationen und das jeweilige Erkenntnisinteresse daran dargelegt.
Mit 13.8% der Verordnungen aller Kassenärzte im Jahre 1981 waren Analgetika/Antirheumatika mit weitem Abstand die am häufigsten verschriebenen Pharmaka überhaupt und standen auch in den Ausgaben der gesetzlichen Krankenversicherung in der Bundesrepbulik Deutschland für Arzneimittel, die über öffentliche Apotheken geliefert werden, mit 1033 320 200,-- DM an erster Stelle (Arzneimittel-Informationsdienst e.V., Hrsg., 1982). Diesem Stellenwert in dem weiten Spektrum der pharmakotherapeutischen Praxis und dem umsatzstarken Pharma-

markt kommt die Auswahl dieser Medikamentengruppe für die Untersuchung nach.
In die pharmakologische Bewertung im Sinne der Validitätsklassen wurden sämtliche 663 Analgetika/Antirheumatika der entsprechenden Hauptgruppe der "Roten Liste 1981" aufgenommen. Soweit dem Verfasser bekannt, werden mit dieser Arbeit erstmals Analgetika/Antirheumatika in diesem Umfang und auf dieser Grundlage bewertend klassifiziert.
Die "Rote Liste 1981" repräsentiert für 86 Indikations- und Wirkstoffklassen mit 8900 Präparateeintragungen von 458 pharmazeutischen Unternehmen, die dem Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. als Mitglied angehören und deren Arzneimittelproduktion ca. 95% des Wertes der bundesrepublikanischen Pharmaproduktion ausmacht, einen großen Teil der angebotenen Fertigarzneimittel, welche überhaupt im Handel sind (Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V., Hrsg., 1983, Friedrich et al., 1977). Aus der Bewertung der pharmakologischen Validität und der späteren Auszählung waren sämtliche extern anzuwendende Präparate ausgenommen, da der therapeutische Nutzen dieser Applikationsform in diesem Indikationsbereich unter dem Aspekt einer pharmakowissenschaftlich nachgewiesenen Wirksamkeit nicht zu entscheiden ist, weil keine hinreichenden klinischen Untersuchungen vorliegen, auch wenn bei einigen nichtsteroidalen antirheumatikahaltigen Salben meßbare Serumspiegel und mögliche systematische Wirkungen bestimmt bzw. festgestellt wurden (Aarbakke, 1978, Arzneimittel-Informationsdienst e.V., Hrsg., 1983).
Die in der Rheumatherapie als sogenannte "Basistherapeutika" angewandten Präparate, unter denen so unterschiedliche Substanzen wie Chloroquin, D-Penicillamin, verschiedene Cytostatica bzw. Immunsuppresiva und Gold subsumiert sind, haben außer Gold mehrere Indikationsbereiche und sind deshalb bei unkommentierter Verordnung, wie sie durch die analysierten Rezepte vorlag,

nicht eindeutig als Antirheumatika zu bestimmen. Deshalb wurden diese Präparate, soweit sie überhaupt in der "Roten Liste 1981" unter "Analgetika/Antirheumatika" aufgeführt waren (es handelte sich lediglich um 8 solcher Präparate), in der Auswertung der Rezepte nicht berücksichtigt.
Die Vieldeutigkeit der therapeutischen Anzeige gilt auch für die reinen Glucocorticoide. Da Glucocorticoide in der Hauptgruppe Analgetika/Antirheumatika aber nur in Kombinationen mit "klassischen" Antirheumatika vorkommen, konnten diese Kombinationspräparate eindeutig als in der Rheumatherapie angewandte bestimmt und in die Auswertung aufgenommen werden. Somit verblieben für die Einteilung in die Bewertungsklassen 451 Präparate.

Als Untersuchungsraum wurde der Bezirk Darmstadt der Kassenärztlichen Vereinigung bestimmt, da er mit den Kreisen Bensheim, Darmstadt, Dieburg, Erbach und Groß-Gerau den gesamten südhessischen Raum mit ländlichen, klein- und mittelstädtischen Regionen sowie Großstadt- und deren Einzugsgebiet erfaßt.
Im Stadium der Planung der Studie war die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der ärztlichen Verordnungsweise und der Größe des Niederlassungsortes vorgesehen. Die Ergebnisse einer Untersuchung über die Verordnungspraxis von herzwirksamen Medikamenten, welche sich auf den gleichen Untersuchungsraum erstreckte (Leukel, 1981), ließ jedoch keine Unterschiede des Verordnungsmusters in Abhängigkeit von der Größe des Niederlassungsortes erwarten, so daß dieser Teilaspekt nicht noch einmal beleuchtet wurde.

Gemäß der Bedeutung der niedergelassenen Allgemeinmediziner und Internisten in der medizinischen Basisversorgung der Bevölkerung (Allgemeinärzte und Internisten stellen 65% aller Kassenärzte und behandeln 75% aller Patienten im außerklinischen Bereich) (Härter, 1979)

machen allgemeinmedizinische und internistische Verordnungen nahezu 90% aller Verordnungen durch Rezepte aus (Gopel, 1978).
Unterstellt man in der Regel eine längere klinische Ausbildung der Fachärzte für innere Medizin im Vergleich zu den praktischen Ärzten bzw. Allgemeinmedizinern, so ist ein möglicher Unterschied im Verordnungsprofil von Interesse. Aus diesen Gründen wurden Allgemeinmediziner und Internisten als erste Untersuchungsgruppen bestimmt.
Um eventuelle Unterschiede einer Verordnungspraxis zu erfassen, bei der ein engerer Kontakt zur medizinischen Forschung und eine stärkere Orientierung an wissenschaftlich begründeter Therapie als bei in der Praxis niedergelassenen Ärzten zu unterstellen legitim erscheint, wurden die internistischen und chirurgischen Polikliniken aller hessischen Universitätskliniken als weitere Untersuchungsgruppe ausgesucht. Auch möglichen Abweichungen in der analgetischen/antirheumatischen Verordnung bei Chirurgen und Internisten an Polikliniken war damit nachgehbar.

Die Untersuchung der Verordnungsweise in Abhängigkeit von der Dauer der Niederlassung konnte leider nicht durchgeführt werden, da die Kassenärztliche Vereinigung Hessen aus datenschutzrechtlichen Gründen die dazu erforderlichen Daten nicht zur Verfügung stellte.

Als Untersuchungszeitraum war der Monat Juni 1981 ausgewählt, um möglichst genuin analgetische und antirheumatische Rezepturen zu erfassen, da z.B. in Herbst- oder Wintermonaten aufgrund der dann häufigen Erkältungskrankheiten bei oft unspezifischer Symptomatik neben sogenannten "Grippemitteln" auch vermehrt Analgetika verordnet werden.

Um den Gang der Untersuchung und die daraus resultierenden Ergebnisse in einen den Nachvollzug erleichternden Rahmen zu setzen, kurz unter deren Einbezug dessen Skizzierung.
Nachdem die angebotenen analgetischen/antirheumatischen Präparate nach den Kriterien der Validität klassifiziert, das definierte Pharmaangebot in dieser Klassifikation quantifiziert und die Präparateverschreibungen den Ärztegruppen zugeordent und in dem Rang ihrer Verordnungshäufigkeit bestimmt waren, wurde diese sich auf den südhessischen Raum begrenzende Bestimmung mit der sich auf fast das gesamte Bundesgebiet und über den Zeitraum der ersten neun Monate des Jahres 1981 erstreckende Bestimmung des "arznei-telegramms" (A.T.I. Arzneimittel-Informationsdienst GmbH, Hrsg., 1982) verglichen, um die Repräsentativität der vorliegenden Stichprobe zu überprüfen.
Die Häufigkeit der Verschreibungen wurde dann in den verschiedenen Validitätsklassen und bei den Ärztegruppen festgehalten.
Die folgenden Untersuchungen der Verschreibungshäufigkeit verschiedener Arzneimittelspezialitäten, des Gesamtumfangs der Verschreibungen und der Validität der Verschreibung, ausgedrückt im Validitätsquotienten, bei der jeweiligen Arztgruppe und untereinander in Beziehung gesetzt, dienten der Aufschlüsselung der Verordnungspraxis in ihren Teilbezügen, soweit sie aus dem vorliegenden empirischen Material zu eruieren war.

Der Darstellung der Ergebnisse folgt deren Erläuterung und der Versuch durch Problemstellungen, Schlußfolgerungen und Hypothesen das betrachtete analgetische/antirheumatische Verordnungsverhalten kritisch zu beleuchten.
Als Schlußteil fungiert der Umriß eines pharmakologisch begründeten und medizinisch rationalen Analgetika-/Antirheumatika-Therapieplanes, dem zum orientierenden Überblick eine Gruppeneinteilung der analgetisch/antirheumatisch wirksamen Substanzen vorangestellt ist.

2. MATERIAL UND METHODIK

2.1 Auswahl der verordnenden Ärzte

Als Stichprobenraum diente der Bezirk Darmstadt der Kassenärztlichen Vereinigung Hessen. Für die Untersuchungsgruppen Allgemeinmediziner und Internisten wurde aus der Grundgesamtheit, dem alphabetischen Namensregister der AOK eine systematische Stichprobe gezogen, indem von den im KV Bezirk Darmstadt 370 niedergelassenen Allgemeinmedizinern jeder zehnte, also 37 Allgemeinärzte und von den 121 niedergelassenen Fachärzten für innere Medizin jeder fünfte, somit 24 Internisten ausgewählt wurden.
Um ausreichend statistisches Untersuchungsmaterial über Polikliniken zu gewinnen, wurden für diese Untersuchungsgruppe alle internistischen und chirurgischen Poliklinken der hessischen Universitätskliniken von Frankfurt, Gießen und Marburg berücksichtigt.

2.2 Rezeptmaterial

Als Untersuchungsmaterial dienten die Rezepte des Verordnungszeitraumes Monat Juni 1981, die im Archiv der AOK Hessen nach monatlichen Verordnungen der jeweiligen Fachgruppen und deren jeweiligen Ärzte geordnet vorlagen. Aus der Gesamtzahl der Rezepte des jeweiligen Arztes bzw. der jeweiligen Poliklinik wurden die Rezepte mit analgetischen bzw. antirheumatisch wirksamen Medikamenten aussortiert. Es wurden sämtliche Präparate berücksichtigt, die in der "Roten Liste 1981" im Präparateteil in der Hauptgruppe "Analgetika/Antirheumatika" rubrifiziert erscheinen.
In einer auf dieser Grundlage erstellten alphabetisch geordneten Liste von 451 Analgetika/Antirheumatika,

nach Darreichungsformen differenziert, wurde jede Präparate-Verordnung eines jeden Arztes mit einem Strich auf dieser Liste registriert.

Aus Gründen der ärztlichen Schweigepflicht wurden bei den patientenbezogenen Daten nur der Rezepturtext ausgewertet und im statistischen Teil der Arbeit anonym weiterverarbeitet.

Die arztbezogenen Daten wurden durch eine numerische Codierung anonymisiert.

2.3 Validitätsklassen

Ein Arzneimittel wird in dieser Untersuchung als valide bezeichnet, sofern mit seiner Anwendung eine wissenschaftlich begründete und medizinisch rationale Therapie möglich ist; in Anlehnung an den Begriff der Validität, wie ihn die empirische Sozialforschung versteht (Rathgeber, Hrsg., 1976), sofern in seiner therapeutischen Anwendung nachprüfbar und medizinisch sinnvoll das therapeutische Ziel zu verfolgen und zu erreichen ist, das es eigentlich verfolgen und erreichen soll. In diesem Sinne sind nur die analgetischen und antirheumatischen Präparate, welche den nachfolgend definierten Klassen I und III zugeordnet werden, als valide anzusehen.

Im folgenden werden allgemeine pharmakotherapeutische Grundsätze, welche die wesentlichen Bewertungskriterien für die vorliegende Einteilung der untersuchten Fertigarzneimittel in Validitätsklassen begründen, näher bestimmt.

Für eine grundsätzliche pharmakologische Bewertung eines Arzneimittels tritt die Frage nach seiner Wirksamkeit in den Mittelpunkt; eine sicher erwiesene therapeutische Wirksamkeit ist die zentrale Forderung (Greiser und Westermann, 1979).

Um seine Wirkung am zu behandelnden Patienten entfalten zu können, muß ein Medikament zumindest in eine den Resorptions-, Verteilungs-, Biotransformations- und Exkretionsbedingungen entsprechende Darreichungsform gebracht werden.

Der Indikationsanspruch eines Pharmakons sollte daher durch kontrollierte, vergleichende klinische Therapie- und möglichst auch durch pharmakokinetische Studien belegt sein (Kewitz, Hrsg., 1978).

Als weiteres Kriterium der Bewertung wurde die Zusammensetzung der Präparate herangezogen, d.h. ob es sich um Monopräparate oder Kombinationen mit zwei und mehr Einzelbestandteilen handelte.
Allgemeine Gründe, welche gegen fixe Kombinationspräparate sprechen, seien hier zusammengefaßt.

- Eine individuell erforderliche Dosierung mit Berücksichtigung der Wirkungsstärke, des Wirkungseintritts, der Wirkungsdauer sowie der Pharmakokinetik der einzelnen Präparatekomponenten ist erschwert oder nicht möglich (Herxheimer, 1976).
  Die Dosis einer Kombinationskomponente kann weder erhöht noch verringert werden, ohne die Dosis der anderen Komponenten individuell zu modifizieren (MacCannell und Giraud, 1977). Dies ist besonders problematisch, wenn Kombinationsbestandteile mit geringer und großer therapeutischer Breite vorliegen.
  Die notwendigen Dosierungsintervalle der verschiedenen Wirkstoffe können aufgrund unterschiedlicher pharmakokinetischer Halbwertszeit und damit der Wirkungsdauer differieren (Herxheimer, 1976, Saller et al., 1979).
  Kombinationen von Einzelstoffen mit sehr unterschiedlichen Halbwertszeiten führen bei wiederholter Gabe, die sich an der Wirkungsdauer der kurz wirksamen Substanz orientiert, zwangsläufig zur Kumulation des Einzelstoffes mit langer Halbwertszeit (z.B. Sedativa vom Typ der Benzodiazepine oder Barbiturate (Kewitz, 1978, MacCannell und Giraud, 1977).

- Die Gefahr, Substanzen zu verabreichen, die der therapeutischen Absicht nicht gereichen, sowie die therapeutischen Risiken von vermeidbaren unerwünschten Wirkungen und unerwünschten Wechselwirkungen der Einzelstoffe und der Wirkstoffe untereinander sind durch Kombinationspräparate erhöht (MacCannell und Giraud, 1977, Greiser und Westermann, 1979).

- Unerwünschte Wirkungen, insbesondere dosisunabhängige allergisch-anaphylaktische Reaktionen und dosisabhängige Arzneimittelintoleranzen sind bei Kombinationspräparaten nur schwerlich oder überhaupt nicht dem auslösenden Einzelbestandteil zuzuordnen (Helfand, 1979).

- Eine ex-juvantibus-Diagnosestellung, die in der niedergelassenen Praxis eine nicht zu unterschätzende Rolle spielt (Frey, 1979), oder die Diagnosesicherung über die Kontrolle des Medikationserfolges ist mit Kombinationspräparaten zumindest erschwert (Dengler und Lasagna, 1975).

- Gerade in der Schmerzbehandlung ist eine mögliche gleichzeitige Toleranzentwicklung beim Patienten auf die Wirkung mehrerer fixkombinierter Substanzen von Nachteil (Herxheimer, 1976). Damit ist die Möglichkeit einer stufenweisen, die Wirksubstanzen oder Wirkungsmechanismen wechselnden flexiblen Medikation eingeschränkt.

- Nicht zuletzt ist zu kritisieren, daß der Pharmamarkt offenkundig irrationale Kombinationspräparate, z.B. Einzelsubstanzen mit gegensätzlicher Wirkung, bereithält (z.B. Dolantin spezial ^{R} ; vgl. S. 37).

Kombinationspräparate stehen folglich dem Prinzip einer übersichtlichen, gezielten und kontrollierten Pharmakotherapie, einem Patienten die unabweislich notwendigen Arzneimittel für einen Therapieerfolg in geringst möglicher Dosierung zu verabreichen, tendenziell entgegen.

Auch das Argument geringerer Therapiekosten durch Anwendung von Kombinationspräparaten, ist in Anbetracht z.B. der preisgünstigen Einstoffpräparate, die unter den "generic names" ihrer Wirksubstanzen vertrieben werden, nicht stichhaltig (A.T.I. Arzneimittel-Informations-Dienst GmbH, Hrsg., 1982).

Zur Diskussion über Kombinationspräparate vergleiche desweiteren: Crout, 1974a, Crout, 1974b, Dukes, 1974, Food and Drug Administration from the Division of Medical Sciences, ed., 1969, Gross, 1974, Harrestrup-Andersen, 1976, Snell, 1982.

Würde man die Argumente gegen Fixkombinationen sehr eng bei der Validitätsklassifizierung auslegen, müßte man sämtliche Kombinationspräparate als pharmakologisch nicht valide beurteilen. Dies ist angesichts der vielen Präparate in der "Roten Liste 1981", bei denen zwei Einzelstoffe mit hinreichend belegter Wirkung und in pharmakologisch adäquater Darreichungsform vorliegen, und die eine noch übersichtliche und im Vergleich zur Monotherapie nicht wesentlich risikobelastetere Medikation zulassen, nicht realistisch. Aus diesem Grund wurden weniger puristisch lediglich Kombinationspräparate mit mehr als zwei Einzelbestandteilen als nicht valide klassifiziert. Bewertungen von nicht validen Zweifachkombinationen wurden im einzelnen begründet.

2.3.1 Ausgewählte Standardliteratur zur Bewertung der Präparate

Die Bewertung der Präparatesubstanzen stützt sich neben ausgewählten Monographien zu speziellen Frage- und Problemstellungen in der Hauptsache auf die angeführten medizinisch-pharmakologischen Fachquellen.

Deutschsprachige Lehrbücher der Pharmakologie und Leitfäden, Empfehlungen bzw. Basisinformationen zur praktischen Arzneitherapie:

A.T.I. Arzneimittel-Informations-Dienst GmbH, Hrsg., transparenz-telegramm 1980/81, Fakten und Vergleiche für die rationale Therapie, Berlin 1982

Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, Hrsg., Arzneiverordnungen, 14. Auflage, Köln-Lövenich 1981

Forth, W., Henschler, D., Rummel, W., Hrsg., Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 3. Auflage, Mannheim, Wien, Zürich 1980

Füllgraff, G., Palm, D., Hrsg., Pharmakotherapie, Klinische Pharmakologie, 3. Auflage, Stuttgart 1979

Kewitz, H., Hrsg., Medizinisch und wirtschaftlich rationale Arzneitherapie, Berlin, Heidelberg, New York 1978

Kuschinsky, G., Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung, 8. Auflage, Stuttgart 1980

Kuschinsky, G., Lüllmann, H., Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, 8. Auflage, Stuttgart 1978

Meyers, F.H., Jawetz, E., Goldfien, A., Lehrbuch der Pharmakologie, Berlin, Heidelberg, New York 1975

Saller, R., Berger, Th., Ulmer, E.-M., Hellenbrecht, D., Praktische Pharmakologie, Eigenschaften gebräuchlicher Medikamente, Stuttgart, New York 1979

Lehr- und Handbücher der Pharmakologie und Grundsätze zur klinischen Pharmakoanwendung aus dem angelsächsischen Sprachraum:

Avery, G.S., ed., Drug Treatment, Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Sydney 1976

Bochner, F., Carruthers, G., Kampmann, J., Steiner, J., Handbook of Clinical Pharmacology, Boston 1978

Gilman, A.G., Goodman, L.S., Gilman, A., eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, 6th edition, New York, Toronto, London 1980

Herfindal, E.T., Hirschmann, J.L., Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2nd edition, Baltimore 1979

Katz, W.A., ed., Rheumatic Diseases, Diagnosis and Management, Philadelphia, Toronto 1977

Knoben, J.E., Anderson, P.O., Watanabe, A.S., Handbook of Clinical Drug Data, 4th edition, Hamilton 1979

Laurence, D.R., Benett, P.N., Clinical Pharmacology, 5th edition, Edinburgh, London, New York 1980

Melmon, K.L., Morelli, H.F., Clinical Pharmacology, Basic Principles in Therapeutics, 2nd edition, New York, Toronto, London 1978

Miller, R.R., Greenblatt, D.J.,eds., Handbook of Drug Therapy, New York, Amsterdam 1979

Wang, R.I.H., Practical Drug Therapy, Philadelphia, Toronto 1979

Yaffe, S.J., Pediatric Pharmacology, Therapeutic Principles in Practice, New York 1980

Die umfassendste Daten- und Informationsquelle zu in der Pharmakotherapie eingesetzten Wirksubstanzen:

Wade, A., Reynolds, J.E.F., eds., Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 27th edition, London 1979

Zusätzlich verwendete deutsch- und englischsprachige Periodika:

Arzneimittelbrief, Berlin

arznei-telegramm, Berlin

drug and therapeutics bulletin, London

internistische praxis, München

The Medical Letter, New Rochelle

2.3.2 Einteilung der Validitätsklassen

I Einzelsubstanzen mit hinreichendem Wirksamkeitsnachweis und in pharmakologisch adäquater Darreichungsform

II Einzelsubstanz mit unzureichendem Wirksamkeitsnachweis und/oder in pharmakologisch inadäquater Darreichungsform

III Kombination von zwei Einzelstoffen mit jeweils ausreichendem Wirksamkeitsnachweis und in jeweils pharmakologisch adäquater Darreichungsform

IVa Kombination eines Einzelstoffes mit hinreichendem Wirksamkeitsnachweis und in pharmakologisch adäquater Darreichungsform mit einem Einzelstoff mit unzureichendem Wirksamkeitsnachweis und/oder pharmakologisch inadäquater Darreichungsform

IVb Kombination eines Einzelstoffes mit hinreichendem Wirksamkeitsnachweis und in pharmakologisch adäquater Darreichungsform mit Einzelstoffen, die unabhängig vom jeweiligen Wirksamkeitsnachweis und unabhängig von der jeweiligen Darreichungsform hinsichtlich der analgetischen bzw. antirheumatischen Indikation in dieser Kombination pharmakologisch nicht begründbar erscheint

Va Kombination mehrerer Einzelstoffe mit jeweils unzureichendem Wirksamkeitsnachweis und/oder in jeweils pharmakologisch inadäquater Darreichungsform

Vb Kombination von mehr als zwei Einzelstoffen unabhängig vom jeweiligen Wirksamkeitsnachweis und unabhängig von der jeweiligen Darreichungsform

Anmerkung zu Va und Vb:

Generell wurden Präparate, in denen mehr als zwei Substanzen kombiniert sind, für die kein hinreichender Wirksamkeitsnachweis erbracht ist, unter Vb klassifiziert, gleichwohl eine Rubrifizierung unter die Validitätsklasse Va denkbar wäre.

2.4 Validitätsquotient (VQ)

Der Validitätsquotient stellt die Relation der validen zu den nicht validen Rezepturen dar, d.h. die Anzahl der Verschreibungen von Präparaten der Validitätsklassen I und III ist zur Anzahl der Präparateverordnungen aus den übrigen Validitätsklassen ins Verhältnis gesetzt. Dieser Quotient beschreibt die pharmakologische Wertigkeit (Validität) der Medikamenten-Verordnung. Zum Beispiel bedeutet ein Validitätsquotient von 0.25, daß nur 20% aller verordneten Analgetika/Antirheumatika auf eine der validen Klassen I und III entfallen, bei einem VQ von 0.5 sind es ein Drittel, bei einem VQ von 1.0 50% und schließlich bei einem VQ von 2.0 zwei Drittel.

3. ERGEBNISSE

3.1 Klassifizierung der Präparate der Hauptgruppe "Analgetika/Antirheumatika" aus der "Roten Liste 1981" nach den Kriterien der Validität

Die Präparate der "Roten Liste 1981" sind alphabetisch geordnet und durch vorgestellte arabische Zahlen numeriert.
Die in Klammern stehenden römischen Ziffern hinter den Handelsnamen (die als solche nicht besonders gekennzeichnet sind) der Medikamente benennen die Validitätsklassen.
Präparate, welche in der vorliegenden Stichprobe der Rezepturen (einschließlich der BtmVV-Rezepturen) enthalten waren, sind durch Unterstreichen hervorgehoben.
Anmerkungen zur Klassifizierung sind durch nachgestellte arabische Kennzahlen ausgewiesen.

1 Acetylin (I)
2 Acetylsalicylsäure-ratiopharm (I)
3 Acidum Acetylsalicylicum 0.5g (I)
4 Aconitysat Bürger (Vb) [1)]
5 Actol (I)
6 Adexogan (Vb)
7 Adolorin (Vb)
8 Aequiton - Kps (IVa) [2)]
9 Aequiton - Tbl (Vb)
10 Ajan (I)
11 Akeson (Va) [3)]
12 Alcacyl B1 (Vb)
13 Algoblat (Vb)
14 Algostadol N (Vb)
15 Alka-Butazolidin (Vb)
16 Allional (IVb) [4)]
17 Alpharheum (Vb)
18 Alrheumun (I)

19 Ambene (Vb)
20 Ambene-N (Vb)
21 Amphiolen Morphinum Hydrochloricum - Btm (I)
22 Amphiolen Morphinum Hydrochloricum cum Atropino Sulfurico - Btm (III)
23 Amphiolen Morphinum Hydrochloricum cum Scopolamino Hydrobromico - Btm (III)
24 Amuno (I)
25 Amuno M (Vb)
26 Amuno-retard (I)
27 Anaflon (I)
28 Analgeticum Compretten (Vb)
29 Anti-Algos "Truw" (III)
30 Antineuralgicum Compretten (Vb)
31 Antipanin (Vb)
32 Anti. opt (Vb)
33 Anti. opt N (Vb)
34 Araniforce (Va) [5]
35 Arantil (Vb)
36 Arlef 200 (I)
37 Arteporon (II)
38 Arteporon forte (II)
39 Arthribosan (Va)
40 Arthrodynat (Vb)
41 Arthrosetten (Vb)
42 Arumalon (Va)
43 AS 101 VA (Va)
44 Aspirin (I)
45 Aspirin junior (I)
46 Aspirin plus C (IVa) [6]
47 Aspisol (I)
48 Aspro 500 (Vb)
49 Aspro Tabletten (I)
50 Azur (Vb)
51 Azur Compositum (Vb)
52 Baby-Gujacomp (IVa)
53 Baralgin Compositum (Vb)
54 Benfophen (Vb)
55 Benortan (III) [7]
56 Ben-u-ron (I)

57 Benuron C (Vb)
58 Berberis-Tonikum-Pascoe (Va)
59 Biarison (I)
60 Boxazin S (IVa) [8]
61 Brachialin Comp. (Vb)
62 Brachont (Vb)
63 Bramalgan (Vb)
64 Brausende Spalt (Vb)
65 Brufen 400 (I)
66 Brufen Suppositorien (I)
67 Butazolidin Amp. (III)
68 Butazolidin Drg./Supp. (I)
69 Cafaspin (IVa) [9]
70 CC Forte Tabletten "Biopharma" (Vb)
71 Cebion Plus (IVa) [10]
72 Cefarheumin Amp. (Vb)
73 Cefarheumin Tr. (Vb)
74 Cefossin "Cefak" Amp. (Vb)
75 Cefossin "Cefak" Tr. (Va)
76 Celestalgon (Vb)
77 Chemirheumin (IVb) [11]
78 Chemirheumin 2.5 (IVb) [12]
79 Chemirheumin Kombi (IVb) [13]
80 Chephapyrin (Vb)
81 Chephapyrin N (Vb)
82 Chirofossat (Va)
83 Cibalen (Vb)
84 Cibalgin (IVb) [14]
85 Clinit (Vb)
86 Clinit N (Vb)
87 Cliradon - Btm (I)
88 Cobratoxin Asid (Va)
89 Code Petrin (Vb)
90 Coffalon (Vb)
91 Coffeemed (Vb)
92 Coffeo-Veralgit (Vb)
93 Coffetylin (IVa) [15]
94 Coffo Selt (IVa) [16]

95 Colchicum-Strath (Vb)
96 Commotional (Vb)
97 Contradol (Vb)
98 Contrafoehnal (Vb)
99 Contraneural (Vb)
100 Contraneural N (Vb)
101 Cortidurazon N (Vb)
102 Cortigamma (Vb)
103 Corti-Ostochont (Vb)
104 Cystiselect (PTS 2) (Va)
105 Deca-Amuno (IVb) [17]
106 Delgesic 500 (I)
107 Delgesic 1000 (I)
108 Delgesic junior (I)
109 Delphimix (Vb)
110 Delta-Butazolidin (IVb) [18]
111 Delta-Demoplas (Vb)
112 Delta-Elmedal (IVb) [19]
113 Delta-Myogit (IVb) [20]
114 Delta-Oxybuton retard (IVb) [21]
115 Delta-Pyrolitan (Vb)
116 Delta-Surika (IVb) [22]
117 Delta-Tomanol (Vb)
118 Delta-Tomanol B (Vb)
119 Demoplas Amp. (III)
120 Demoplas Drg. (Vb)
121 Demoplas Comp. (Vb)
122 Depot-Zeel (Vb)
123 Deskoval (Vb)
124 Develin retard (I)
125 Dexa-Attritin (Vb) [23]
126 Dexa-Attritin 300 (Vb) [24]
127 Dexa-Attritin 3000 (Vb)
128 Dexa-Brachialin (Vb) [25]
129 Dexamonozon (Vb)
130 Dexa-Norgesic (Vb)
131 Diadin (Vb)

132 Dilaudid - Btm (I)
133 Dilaudid/Atropin - Btm (III)
134 Dilaudid/Atropin "schwach" - Btm (III)
135 Dilaudid/Atropin "stark" - Btm (III)
136 Dipidolor - Btm (I)
137 Ditonal Supp. (III)
138 Ditonal Tbl. (Vb)
139 Ditonal (forte) (III)
140 Ditonal (simplex) (III)
141 Dolantin - Btm (I)
142 Dotantin Spezial - Btm (IVb) [26]
143 Dolo-Arthrosetten (Vb)
144 Dolo-Attritin (Vb)
145 Dolo-Buscopan (Vb) [27]
146 Dolo-Buscopan P (Vb)
147 Dolofugin (Vb)
148 Dolojudolor (Vb)
149 Dolomo (Vb)
150 Dolo Mobilat oral (IVb) [28]
151 Dolo-Neurobion (Vb)
152 Dolo-Neurotrat (Vb)
153 Dolo-Optineural (Vb)
154 Dolo-Phlogase (III)
155 Dolo-Prolixan (IVb) [29]
156 Dolorgiet (Vb) [30]
157 Dolormin (III)
158 Dolormin-Kapseln (Vb)
159 Dolormin-Tabletten (Vb)
160 Dolo-Spondyril (Vb)
161 Dolviran (Vb)
162 Dolviran SP (Vb)
163 Dona 200-S (IVa)
164 Dona Compositum (IVa)
165 Dona 200-S Amp. (Vb)
166 Dona 200-S-retard-Dragees (II)
167 Donoran (Vb)
168 Doppel-Spalt (Vb)

169 Dromoran Roche - Btm (I)
170 Duaneo (Vb)
171 Elmedal Amp. (III)
172 Elmedal Rektalkps. (Vb)
173 Enelfa (I)
174 Euffekt N (IVa) [31]
175 Eukodal - Btm (I)
176 Eu-Med (Vb)
177 Eu-Med S (Vb)
178 Eumotol (I)
179 Europan (Vb)
180 Exneural (Vb)
181 Exrheudon (Vb) [32]
182 FD8-Tabletten (Vb)
183 Febrinfant (Vb)
184 Febrisan (Vb)
185 Felden (I)
186 Fensum (Vb)
187 Feprona (I)
188 Fibraflex-B (Vb)
189 Fineural (Vb)
190 Fineural N (Vb)
191 Foehnetten (Vb)
192 Foenal (Vb)
193 Formagal (Vb)
194 Formisoton (Va)
195 Fortalidon (Vb)
196 Fortral (I)
197 Froben (I)
198 Gardan (III)
199 Gelenk- und Rheumatropfen (Va)
200 Gelonida (Vb)
201 Gelonida NA (Vb)
202 Gelonida Saft (Vb)
203 Gentarol (Vb)
204 Gentil (Vb)
205 Gepan (Vb)
206 Gerontamin (Va)

207 Gewodin (Vb)
208 Glifanan (I)
209 Glutisal (III)
210 Glutisal-Buton-retard-Tabletten (III)
211 GT 50 A und B (Vb)
212 Hagedabletten Acidum Acetylosalicylicum (I)
213 Hagedabletten Antineuralgica C. Coffein (Vb)
214 Halgon (I)
215 HA-Tabletten (Vb)
216 Heilit (Vb)
217 Hermes Rheuma Tee Nr. 1 (Vb)
218 Icrodenyl (Vb)
219 Idarac (I)
220 Imbaral (I)
221 Imbun (I)
222 Inalgon (Vb)
223 Indomet-ratiopharm (I)
224 Indo-Tablinen (I)
225 Ingomidon Saft (Vb)
226 Ingomidon Supp. (IVb) [33]
227 Irgapryrin (III)
228 Jetrium - Btm (I)
229 Judolor Comp. (IVa) [34]
230 Kephalosan (IVa) [35]
231 Klar N (Vb)
232 Klar Tabletten (Vb)
233 Kneipp Rheuma Tee (Vb)
234 Laevadosin-2 (Vb)
235 Lagrida-Schmerztabletten (Vb)
236 Lederfen (I)
237 Lenigesal (I)
238 Lonarid N (Vb)
239 L-Polamidon C Hoechst - Btm (IVb) [36]
240 L-Polamidon Hoechst - Btm (I)
241 Mabuti (Vb)
242 Malinert (Vb)
243 Mandrotrilan "forte" (Vb)
244 Marament (Vb)

245 Margaris (IVb) [37]
246 Mega-Dolor "Lorenz" (Vb)
247 Melabon (Vb)
248 Melabon N Kopfschmerztabletten (Vb)
249 Meliobal (Vb)
250 Meliobal Forte (Vb)
251 Mentalgin (Vb)
252 Migraenin (Vb)
253 Milgamma Amp. (Vb)
254 Milgamma Drg./Kps. (Va)
255 Milneuron (IVa) [38]
256 Miophen (Vb)
257 Mogil N (IVa) [39]
258 Monacant (Vb)
259 Morbunal (Vb)
260 Morphin-Atropin Thilo - Btm (III)
261 Morphin Thilo - Btm (I)
262 Mussera (Vb)
263 Myo-Melcain (Vb)
264 Naprosyn (I)
265 Nedolon (Vb)
266 Neo-Gepan (Vb)
267 Neosal N (Vb)
268 Nervinfant Comp. (Vb)
269 Neuralgica-Tablinen (Vb)
270 Neuralgin (Vb)
271 Neuralgin N (Vb)
272 Neuralysan (Vb)
273 Neuramag (Vb)
274 Neuramag Sine (Vb)
275 Neurobion (Vb)
276 Neuro-Brachont (Vb)
277 Neuro Comp.-ratiopharm (Vb)
278 Neuro-Demoplas (Vb)
279 Neuro-Elmedal (Vb)
280 Neuro-Europan (Vb)
281 Neuro-Fortamin (III)
282 Neuro-Fortamin retard (Vb)

283 Neuro-ratiopharm (Vb)
284 Neuro-Tablinen (Vb)
285 Neurotrat forte (Vb)
286 Neurotropan HY (Vb)
287 Neurotrope Vitamine Comp.-ratiopharm (Vb)
288 Neurotrope Vitamine-ratiopharm (Vb)
289 Nicopyron (I)
290 Nordalbon (Vb)
291 Norgesic (Vb)
292 Novalgin (I)
293 Novaminsulfon (Drobena) (I)
294 Novaminsulfon-ratiopharm (I)
295 Novogent (Vb) [40]
296 Novo Petrin (Vb)
297 Octadon (Vb)
298 Optalidon (Vb)
299 Optipyrin (Vb)
300 Orudis (I)
301 Orudis Inject. (I)
302 Osteochondrin (Va)
303 Ostochont (Vb)
304 Oxybuton retard (III)
305 Oxyphenbutazon-ratiopharm (I)
306 Oxyphenbutazon 100 - Stada (I)
307 Paedisup (IVb) [41]
308 Palfium - Btm (I)
309 Panagesic (III)
310 Pantomeda (Vb)
311 Pantopon - Btm (IVa) [42]
312 Paracetamol-ratiopharm (I)
313 Parkemed (I)
314 Pacadolor (Vb)
315 Perclusone (IVb) [43]
316 Pertussin (Vb) [44]
317 Petri (Vb)
318 Pfeil-Tabletten (Vb)
319 Phenylbutazon-ratiopharm (I)
320 Phlogase (I)

321 Phlogistol 100 (I)
322 Phlogistol 200 (I)
323 Phlogont (I)
324 Phloguron (I)
325 Phytneural (Vb)
326 Phytodolor (Vb)
327 Plantasil (Vb)
328 Polyneural (Vb)
329 Ponalar (I)
330 Ponopasin (Vb)
331 Praecimed (Vb)
332 Praecimed N (Vb)
333 Praecirheumin (I)
334 Predniflex (Vb)
335 Predniflex-Plus (Vb)
336 Prigenta (im.) (Vb)
337 Prigenta (iv.) (Vb)
338 Probaphen (Vb)
339 Prolixan 300 (I)
340 Prontopyrin (Vb)
341 Proxen (I)
342 Psyquil Compositum - Btm (III)
343 Pyra-Elmedal (III)
344 Pyragamma (Vb)
345 Pyrolitan (Vb)
346 Pyromedin (Vb)
347 Pyroplant Kinderzäpfchen (Vb)
348 Quadronal (Vb)
349 Quadronal A (Vb)
350 Ranoroc (I) [45]
351 Rantudil (I)
352 Rantudil forte (I)
353 Realin (IVb) [46]
354 Restructa forte (Va)
355 RH 50 Antirheumatikum (Va)
356 Rheucastin (Vb)
357 Rheumadrag (Vb)
358 Rheumaorotat (IVa) [47]

359 Rheuma-Pasc (Va)
360 Rheumaphen (I)
361 Rheumapressan Pulvertee (Vb)
362 Rheuma-Spalt (Vb)
363 Rheuma-Tee Stadt (Vb)
364 Rheumatol (I)
365 Rheumavincin (Vb)
366 Rheumavowen (Va)
367 Rheumex Drg. (Vb)
368 Rheumex Tee (Vb)
369 Ring Tabletten (Vb)
370 Rio-Josipyrin (Vb)
371 Roha-Getten (Vb)
372 Romigal (Vb)
373 Rosimon (Vb)
374 Rosimon-Neu Amp. (IVb) [48]
375 Rosimon-Neu Tbl. (Vb)
376 Rubizon (III)
377 Rubizon "Forte" (Vb)
378 Rukebon (Vb)
379 Rukebon-C (Vb)
380 Salicort (Vb)
381 Salus Rheuma- u. Stoffwechsel Funktionstee Nr. 12 (Vb)
382 Sanalgutt (Vb)
383 Sanarthrit Stärke I/II (II)
384 Sanomacortin (Vb)
385 Santasal (Vb)
386 Saridon (Vb)
387 Sastridex (I)
388 Schmerz-Bionellen (IVa) [49]
389 Schmerz-Ex (Vb)
390 Schwefel/Diasporal (II)
391 Schwoerheumal (Va)
392 Scophedal - Btm (Vb)
393 Scophedal "Forte" - Btm (Vb)
394 Sigma-Elmedal (Vb)
395 Sinpro (Vb)
396 Solurol Delalande (I)

397 Somnubene (Vb)
398 Spalt-Tabletten (Vb)
399 Sparheugin (Va)
400 Spasmo-Cibalgin (Vb)
401 Spasmo-Cibalgin Compositum (Vb)
402 Spasmo-Dolormin (Vb)
403 Spasmo-Gentil (Vb)
404 Spiramon (Vb)
405 Spondylon (Vb)
406 Spondylonal (Vb)
407 Spondylon-B (Vb)
408 Spondylon-Dexa (Vb)
409 Spondyneuron (Vb)
410 Spondyril (I)
411 Sufrogel (II)
412 Supertendin (Vb)
413 Supertendin 3000 (Vb)
414 Supertendin-Depot (Vb)
415 Surika (I)
416 Tanderil (I)
417 Tegunor (III)
418 Temagin (Vb)
419 Temgesic 0.3 (I)
420 Thianeuron Forte Comp. (Vb)
421 Thomapyrin N (Vb)
422 Ticodolor I Schmerztabletten (Vb)
423 Tispol (Vb)
424 Togal (Vb)
425 Tolectin (I)
426 Tomanol (III)
427 Tomanol i.m. (Vb)
428 Toximer (Vb)
429 Tramal (I)
430 Tramal 50 (I)
431 Tramal 100 (I)

432 Treupel (Vb)
433 Treupel N (Vb)
434 Trineral 600 (I)
435 Tropax (Vb)
436 Tropid (Vb)
437 Ultra-Demoplas (Vb)
438 Ultrapyrin (Vb)
439 Uriginex (Vb)
440 Valoron N (III) 50)
441 VEGE.Opt (Vb)
442 Veralgit (Vb)
443 Verlapyrin (Vb)
444 Vertebra-Jurat (Vb)
445 Vertebran (Vb)
446 Viprasid (Va)
447 Vitamin B 15 Kattwiga (Vb)
448 Voltaren (I)
449 Voltaren retard (I)
450 Y-OPS-Grippe- u. Migränepulver (Vb)
451 Zeel Amp. (Vb)

Tabelle zur Klassifizierung der Präparate nach den Kriterien der Validität - Summarischer Überblick der Validitätsklassenanteile

Validitätsklasse I	89	Präparate (19,73%)
Validitätsklasse II	6	Präparate (1,33%)
Validitätsklasse III	29	Präparate (6,43%)
Validitätsklasse IVa	18	Präparate (3,99%)
Validitätsklasse IVb	22	Präparate (4,88%)
Validitätsklasse Va	22	Präparate (4,88%)
Validitätsklasse Vb	265	Präparate (58.76%)
Gesamt	451	Präparate (100%)

3.1.1 Anmerkungen zur Klassifizierung der Präparate nach den Kriterien der Validität

1) Bei dem Präparat handelt es sich um einen unter "pflanzliche Analgetika/Antirheumatika" in der "Roten Liste 1981" aufgeführten standardisierten Preßsaft aus Tubera aconiti napellus (Wurzelknolle des Blauen Eisenhuts), der mehrere Alkaloide enthält (die Eisenhut-Arten enthalten neben anderen Giftstoffen alle mehr oder weniger die giftigen Alkaloide Akonitin und Napellin). Für diesen ist bei oraler Anwendung kein hinreichender Wirksamkeitsnachweis erbracht. Dies gilt bei per os- und/oder parenteraler Anwendung für sämtliche in der "Roten Liste 1981" angeführten rein pflanzlichen Analgetika/Antirheumatika. Im weiteren wird auch wegen der geringen Bedeutung dieser Präparate für die Verschreibungspraxis der untersuchten Ärzte (von den 14 bewerteten Präparaten wurde ein Präparat bei 7559 analgetischen/antirheumatischen Verordnungen viermal verschrieben) dieser Sachverhalt nicht mehr gesondert angemerkt.

2) In dem Medikament sind Ethenzamid (o-Aethoxybenzamid), eine analgetisch und antipyretisch wirksame Substanz (Wade und Reynolds, eds., 1979) und das unter anderem das zentrale Nervensystem stimulierende Coffein kombiniert. Die Zumischung von Coffein zu den sogenannten "kleinen Analgetika" steigert bei den vorgegebenen Dosierungen nicht zweifelsfrei die analgetische Wirkung (Beaver, 1981, A.T.I. Arzneimittel-Informations-Dienst GmbH, Hrsg., 1980). Gegenüber der Medikation mit Monosubstanzpräparaten hat sich "kein signifikanter Vorteil" gezeigt (A.T.I. Arzneimittel-Informations-Dienst GmbH, Hrsg., 1980, S. 293). Die Anwendung von Coffein in Kombination mit Ergotamintartrat, einem Mutterkornalkaloid (genuin kein Analgetikum) kann in der Therapie des Migränekopfschmerzes durch mögliche Erhöhung und Beschleunigung

der Resorption von und einer möglichen synergistischen Wirkung mit Ergotamintartrat sinnvoll sein (Saller et al., 1982).
Die wiederholte Anwendung zentral erregender Substanzen kann zu psychischer Abhängigkeit führen, so daß für solche Kombinationen neben einer nicht erwiesenen analgetischen Wirkungsverstärkung durch Coffeinzusatz nur mehr vermeidbare mögliche Nebenwirkungen wie z.B. Unruhe und Schlaflosigkeit und eine potentielle Abhängigkeitsentwicklung bleiben, die bei Coffein weniger schwerwiegend erscheinen als z.B. bei Amphetamin-Derivaten.

3) Ein Organpräparat, das deproteinierte Extrakte aus Hydrolysaten folgender Warmbluterorgane enthält: Rippe, Thymus, Leber, Milz, Knochenmark und Trockenblut. Ein wissenschaftlicher Nachweis für hinreichende Wirksamkeit bei parenteraler Anwendung einer solchen Substanzkombination ist bislang nicht erbracht.
Die Vielfalt der Extrakte in Organpräparaten, die in der "Roten Liste 1981" erscheinen, erstreckt sich von Kalbsknorpelauszug über unspezifische Ribonukleinsäure aus Hefe bis zu Auszügen aus rotem Knochenmark von Kälbern; außerdem werden Vipern- und Cobra-Toxine zur Schmerzbehandlung angeboten, für deren Wirksamkeitsnachweis besagtes gilt und zusätzlich die Frage ihrer dosisabhängigen Toxizität aufwirft.
Soweit die Präparate nicht deproteiniert sind, enthalten sie Fremdeiweiß und bringen die Gefahr einer Allergisierungsmöglichkeit mit sich.
Bei 30.814 ausgezählten Rezepten, die von 61 niedergelassenen Ärzten und 6 Universitäts-Polikliniken ausgestellt waren, fand sich keine Verordnung eines der 7 bewerteten Organpräparate. Im folgenden werden diese nicht mehr besonders angemerkt.

4) Das Präparat ist eine Mischarznei aus dem analgetisch und antipyretisch wirksamen Pyrazolderivat Propyphenazon und dem kurz- bis mittellang, sedativ-hypnotisch wirkenden Aprobarbital, einem Barbitursäureabkömmling. Barbiturate haben bei Dauermedikation ein hohes Abhängigkeitspotential und das Risiko der Kumulation, sie können zur phyischen und psychischen Abhängigkeit und bei Absetzen nach längerem Gebrauch zu einer Entzugssymptomatik führen (Saller et al., 1979). In praxi werden analgetische Mischpräparate, die Barbiturate oder andere zentral dämpfende Substanzen enthalten, häufig mißbraucht (Schönhöfer und Kuschinsky, 1982). Die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft empfahl den Widerruf der Zulassung für pyralozonhaltige Arzneimittel, die in Kombination mit zentral dämpfenden Substanzen (einschließlich Antihistaminika) vorliegen (Deutsches Ärzteblatt 1/1982). Die "Rote Liste 1981" führt über 20 Analgetika/Antirheumatika-Kombinationspräparate mit zentral dämpfenden Substanzen auf; soweit diese unter die Validitätsklasse Vb fallen, wird darauf im besonderen nicht mehr verwiesen.
Auf das Anwendungsrisiko von pyralozonhaltigen Medikamenten im Vergleich zu dem von anderen "kleinen Analgetika", wie z.B. Acetylsalicylsäure und Paracetamol wird in der Diskussion näher eingegangen.

5) Für homöopathische Mono- wie Mischpräparate gilt hinsichtlich des unzureichenden Wirksamkeitsnachweises (Greiser und Westermann,1976) das gleiche wie für die pflanzlichen Analgetika/Antirheumatika, obgleich Homöopathika nicht ausschließlich pflanzliche Substanzen enthalten (vgl. Anmerkung 1)). Auch in der Bedeutungslosigkeit für die Verordnungspraxis der untersuchten Verschreiber kommen sie den rein pflanzlichen Präparaten gleich, keine der homöopathischen Arzneien, die in der "Roten Liste 1981" aufgelistet sind, wurde verschrieben. Auf Homöopathika wird weiterhin nicht mehr verwiesen.

6) In dem Präparat sind Acetylsalicylsäure und Ascorbinsäure (Vitamin C) kombiniert. Vitamin C erhöht die analgetische Wirksamkeit der Acetylsalicylsäure und anderer Analgetika/Antirheumatika nicht (Wade und Reynolds, eds., 1982). Inwieweit Vitamin C-Analgetika-Kombinationen bei der symptomatischen Behandlung der common cold diseases, deren vielfältiges Beschwerdebild u.a. durch Kopf- und Gliederschmerzen geprägt sein kann, von therapeutischem Nutzen sein können, ist in der Diskussion nicht entschieden (Weiner, 1979, Danford und Munro, 1980).
Besteht bei einem wegen Schmerzen zu behandelnden Patienten ein Vitaminmangelsyndrom oder ein erhöhter Vitaminbedarf, stehen ausreichend viele Vitaminpräparate zur individuell erforderlichen Zusatzanwendung zur Verfügung. Fixkombinationen haben keine rationale Grundlage.

7) Bei dem Wirkstoff Benorilat handelt es sich um eine Komplexverbindung von Paracetamol und Acetylsalicylsäure, zweier peripher wirkender Analgetika, die im Körper zu Acetylsalicylsäure und Paracetamol metabolisiert werden. Das Präparat ist in der "Roten Liste 1981" unter "3.B.1. Chemisch definierte Analgetika/Antirheumatika, Einzelstoffe" rubrifiziert.

8) vgl. Anmerkung 6)

9) vgl. Anmerkung 2)

10) vgl. Anmerkung 6)

11) vgl. Anmerkung 12)

12) In dem Präparat liegt eine Kombination von 200 mg Phenylbutazon, einem Pyrazolidinderivat mit ausgeprägter antiinflammatorischer sowie schwacher analgetischer und antipyretischer Wirkung und 2,5 mg Prednison, einem synthetischen Corticosteroid, vor.

Glucocorticoide besitzen keine direkte analgetische Eigenwirkung und werden wegen ihrer hochwirksamen antiphlogistischen Potenz in der Rheumatherapie eingesetzt. Glucocorticoide sollten wegen ihrer vielfältigen und beträchtlichen Nebenwirkungen in der jeweils niedrigsten noch wirksamen Dosis appliziert werden. Um sich dem circardianen Rhythmus der Nebennierenrindenhormonproduktion möglichst gut anzupassen und die bei Dauermedikation unvermeidliche Nebennierenrinden-Atrophie zu vermindern, sollte die Tagesdosis morgens verabreicht und sobald als möglich auf eine alternierende Behandlung jeden zweiten Morgen übergegangen werden. Nach Dauermedikation müssen Corticosteroide über lange Zeit sukzessive abgesetzt werden (Saller et al., 1979, Kewitz, 1978). Diese Anwendungsrichtlinien erfordern unbedingt eine individuelle Einstellung, die durch solche Kombinationspräparate mit Analgetika nicht möglich ist. Auch schon bei mehrmaliger, aber nicht Dauer-Applikation (z.B. 8 - 10 Tage) bleibt das Problem der unterschiedlichen Pharmakodynamik der Analgetika/Antirheumatika und der Glucocorticoide (unterschiedlicher Wirkungseintritt, verschiedene Halbwertszeiten, unterschiedlich lange Dauer der Wirkung).

Phenylbutazon wird beispielsweise bei Beginn der Rheumabehandlung in Aufsättigungsdosen von 600-800 mg pro Tag auf 2 bis 4 Einzeldosen verteilt appliziert, was dem 2- bis 3-fachen der üblichen Erhaltungsdosen von 200-400 mg pro Tag entspricht.

Liegt nun eine solche fixe Kombination vor, nimmt die Dosis der Corticoidkomponente zwangsläufig zu oder ab; ob dies individuell indiziert ist oder nicht; wird Phenylbutazon im üblichen Dosierungsintervall von 8 Stunden gegeben, erfolgen mehrfache Corticoidgaben und nicht die empfohlene einmalige morgendliche Gabe.

Im übrigen erscheinen einige Glucocorticoid-Analgetika/Antirheumatika Kombinationspräparate hinsichtlich der Mindestdosierung des Corticoid-Anteils zumindest fragwürdig (Kewitz, 1978).

13) vgl. Anmerkung 12)

14) vgl. Anmerkung 4)

15) vgl. Anmerkung 2)

16) vgl. Anmerkung 2)

17) vgl. Anmerkung 12)

18) vgl. Anmerkung 12)

19) vgl. Anmerkung 12)

20) vgl. Anmerkung 12)

21) vgl. Anmerkung 12)

22) vgl. Anmerkung 12)

23) Für das pyrazolonhaltige Kombinationspräparat hat das Bundesgesundheitsamt die Zulassung widerrufen, d.h. dieses Präparat darf ab 1. Juli 1983 in der Apotheke nicht mehr abgegeben werden (Deutsches Ärzteblatt 29/1983). Zur Anwendung von pyrazolonhaltigen Arzneimitteln vgl. Diskussionsteil.

24) vgl. Anmerkung 23)

25) vgl. Anmerkung 23)

26) Das Präparat enthält 50 mg des Opioids Pethidin und 0.625 mg des Opiatantagonisten Levallorphan. Der Antagonist wurde in der Absicht zugemischt und wird in dieser Kombination vor allem in der Geburtshilfe eingesetzt, um die atemdepressive Wirkung des Pethidins beim Säugling zu blockieren, ohne die erwünschte analgetische Wirkung bei der Gebärenden zu reduzieren. In der Tat antagonisiert

Levallorphan in diesem Dosierungsbereich beide Wirkungen (Meyers et al., 1975), so daß diese Agonisten/Antagonisten-Kombination aus pharmakologischer Sicht abzulehnen ist.

27) vgl. Anmerkung 23)

28) Das Präparat enthält 500 mg des Analgetikums/Antipyretikums Paracetamol und 5 mg des Sympathomimetikums Phenylephrin.
Warum in diesem Präparat eine 5 mg-Dosis Phenylephrin zugemischt ist, ist bei dem Indikationsbereich: "traumatische Schwellungen und Entzündungen der Gelenke und Weichteile, Kontusionen, Distorsionen, Luxationen, postoperative Ödeme, Bursitis, Tendovaginitis, Epikondylitis", wie er in der "Roten Liste 1981" angegeben ist, pharmakologisch nicht erkennbar; Phenylephrin wirkt vorwiegend direkt auf α-adrenerge Rezeptoren und hat keine zentralnervös stimulierende Wirkung. Phenylephrin wird vorwiegend parenteral angewendet, z.B. zur Behandlung hypotensiver Zustände während einer Spinalanaesthesie oder nach Gabe des anti-adrenerg wirkenden Chlorpromazin und anderer neuroleptisch wirkender Phenothiazine, als auch um Übelkeit und Erbrechen nach Spinalanaesthesie vorzubeugen. Um eine orthostatisch bedingte Hypotension zu behandeln (abgesehen von der Sinnhaftigkeit einer medikamentösen Behandlung in einer solchen Situation überhaupt) sind per os-Dosen von 60-150 mg notwendig. Peroral in Dosen von 30-60 mg oder lokal in 0.25-0.5%-iger Lösung kann Phenylephrin bei allergisch oder durch Infektion bedingter Nasenschleimhautschwellung eingesetzt werden. Wegen seiner mydriatischen und vasoconstrictorischen Wirkungen kann es auch in der Ophthalmologie von 0.1-10%-iger Lösung Verwendung finden. Inhalationsanwendungen bei Bronchialasthma, die intravenöse Gabe bei paroxysmalen Vorhoftachycardien und Anwendungen in Kombination mit Lokalanaesthetica sind beschrieben (Wade und Reynolds, eds., 1979).

29) vgl. Anmerkung 4)

30) vgl. Anmerkung 23)

31) vgl. Anmerkung 2)

32) vgl. Anmerkung 23)

33) vgl. Anmerkung 4)

34) Für dieses Präparat gilt im Grundsatz das gleiche wie für die mit Anmerkung 6) versehene Kombination sowie den vielen anderen vielfältigsten Analgetika-Vitaminmischpräparaten. Hier sind dem analgetisch, antipyretisch wirksamen Pyrazolonderivat Metamizol 20 mg Fursultiamin (Vit B_1) beigemischt. Liegt eine Vit-B_1 Hypovitaminose, wie sie z.B. bei alkoholtoxisch bedingten Polyneuropathien vorkommt oder eine Avitaminose als Beri-Beri-Krankheit neben einem zu behandelnden Schmerzzustand vor, ist die zusätzliche Gabe von Vit B_1 angezeigt.

35) vgl. Anmerkung 2)

36) Das Präparat enthält 2.5 mg des synthetischen Morphinderivates Levomethadon und 0.25 mg des Spasmolytikums Fenpipramid als fixe Kombination. Levomethadon ist oral wie parenteral appliziert qualitativ dem Morphin wirkungsgleich. Fenpipramid erreicht in seiner parasympathikolytischen Wirkung die des Atropins (Schaumann und Lindner, 1951). Als Anwendungsgebiet des Medikaments empfiehlt der Hersteller "spastische Schmerzen z.B. bei Gallen- und Nierenkoliken". Morphin und Analoga erhöhen den Tonus der glatten Muskulatur der Gallengänge einschließlich des Sphincter Oddi (Jaffe und Martin, 1980). Abgesehen von der fortdauernden Diskussion, ob die Gabe von Opiaten bei einer akuten Gallensteinkolik angezeigt ist, sofern Fenpipramid in der Intention zugemischt wurde, die gastrointestinalen und biliären opiatinduzierten

Druckerhöhungen (Spasmen) aufzuheben, so ist davon nur eine partielle Spasmolyse zu erwarten; die Anwendung von Nitroverbindungen erscheint zumindest bei Gallenkoliken effektiver (Greenberger et al., 1978).

37) vgl. Anmerkung 4)

38) vgl. Anmerkung 34)

39) vgl. Anmerkung 2)

40) vgl. Anmerkung 23)

41) In diesem Mischpräparat sind 125 mg Paracetamol und 10 mg Doxylaminsuccinat kombiniert. Auch wenn hier Paracetamol als analgetische Komponente vorliegt, welches ein geringeres Anwendungsrisiko als Pyrazolonderivate aufweist, gilt für das zentralnervös dämpfende Antihistaminikum Doxylaminsuccinat grundsätzlich das in Anmerkung 4) Gesagte.

42) Das Präparat ist eine Mischung aller Opiumalkaloide; es enthält zu 47.5-52.5% Morphium, zu 2.5-5% Codein, zu 16-22% das antitussiv wirkende Noscapin und zu 2.5-7% das die glatte Muskulatur relaxierende Papaverin (Wade und Reynolds, eds., 1979). In den vorliegenden Konzentrationen ist ausschließlich das Morphin wirksam, den anderen Alkaloiden kommt keine signifikante Wirkung zu (Wade und Reynolds, 1979, Meyers et al., 1975).
Warum eine Kombination von 50% Morphin und einem unwirksamen Alkaloidgemisch anstelle eines reinen und sicher wirksamen Morphiumpräparates therapeutische Anwendung finden soll, ist pharmakologisch nicht ergründbar (Miller, 1979).

43) Clofezon ist eine Molekülverbindung von Clofexamid, einer antidepressiv wirkenden Substanz (Wade und Reynolds, eds., 1979) und Phenylbutazon. Selbst in der ausführlichsten Datensammlung über

Arzneimittel und ihre Wirkungen in "Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 1982, 28th edition", fanden sich die Angaben des Herstellers in der Gebrauchsinformation über "einen antiphlogistischen Effekt" und eine starke analgetische Wirkung des Clofexamid nicht bestätigt. Die angeforderte Stellungnahme des Herstellers war bei Beendigung dieser Arbeit noch nicht eingegangen.
Bislang muß eine solche Fixkombination als pharmakologisch irrational gelten.

44) vgl. Anmerkung 23)

45) Eine Kapsel dieses Präparates enthält 300 mg Pyrazinobutazon, einem äquimolekularem Saltz von ca. 230 mg Phenylbutazon und ca. 70 mg Piperazin. Piperazin wird üblicherweise in einer Dosierung von 75 mg pro kg KG pro die, maximal 3.5 g bei Oxyuriasis und Askariasis als Antiwurmmittel eingesetzt (Saller et al., 1979). Nach Angaben des Herstellers soll aufgrund einer veränderten Pharmakodynamik (Verzögerung der Resorptionsgeschwindigkeit) die Toxizität von Phenylbutazon im Vergleich zur Reinsubstanz vermindert sein (v. Bruchhausen et al., 1978).
Da dem Piperazin in dem Dosierungsbereich, wie es aus dieser Molekularverbindung freigesetzt wird, höchstwahrscheinlich weder Eigen- noch Nebenwirkung zukommt, wurde das Präparat als wirksames Monopräparat klassifiziert.

46) vgl. Anmerkung 12)

47) vgl. Anmerkung 34)

48) Morazon, die Wirksubstanz dieses Medikaments, ist eine Verbindung des analgetisch, antiinflammatorisch wirksamen Dimethylphenylpyrazolins und des analeptisch wirksamen Methylphenylmorpholinomethyls. Eine analgetische Eigenwirkung oder analgetische Wirkungsverstärkung durch zentral stimulierende

Substanzen ist nicht sicher nachgewiesen (vgl. Anmerkung 2)). Die wiederholte Anwendung zentral stimulierender Substanzen kann zu psychischer Abhängigkeit führen. Morazon hat qualitativ die gleichen Wirkungen wie z.B. "die ältesten und am stärksten zentral wirksamen Substanzen Amphetamin, Methamphetamin, ..." und "wurde daher in erheblichem Umfang mißbraucht" (Forth et al., Hrsg., 1980, S. 112).
Die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft empfahl den Widerruf der Zulassung für pyralozonhaltige Arzneimittel, die in Kombination mit zentral erregenden Substanzen vorliegen (Deutsches Ärzteblatt 1/1982).

49) vgl. Anmerkung 2)

50) Valoron N ^{R}, das nur in oralen Applikationsformen auf dem Pharmamarkt vertrieben wird, enthält pro Kapsel bzw. pro 20 Tropfen 50 mg des stark analgetisch wirksamen Opioids Tilidin und 4 mg des Opiatantagonisten Naloxon. Naloxon zeigt in diesem Dosierungsbereich oral verabreicht, im Unterschied zur parenteralen Applikation, keine opiatblockierende Wirkung (A.T.I. Arzneimittel-Informations-Dienst GmbH, Hrsg., 1980, Saller et al. 1979).
Unter dem Gesichtspunkt einem möglichen Mißbrauch des zur oralen Anwendung vorgesehenen Präparates für Injektionszwecke entgegenzuwirken (die intravenöse Injektion durch einen Opiatabhängigen wird "unattraktiv", da die opiatblockierende Wirkung des Naloxons z.B. die "rush"-Empfindung kurz nach der Injektion verhindert), erscheint diese Agonisten/Antagonisten-Kombination pharmakologisch vertretbar.

3.2 Häufigkeit der Analgetika/Antirheumatika der "Roten Liste 1981" in den Validitätsklassen

Von den 451 analgetischen/antirheumatischen Präparaten der "Roten Liste 1981", deren Validität nach den vorliegenden Kriterien zu beurteilen war, wurden 89 (19.73%) wirksame Monopräparate und 29 (6.43%) wirksame Zweierkombinationen den Validitätsklassen I und III zugeordnet, d.h. 26.16% der Präparate wurden unter pharmakologischen Gesichtspunkten als valide bewertet.

58.76% (265) aller Präparate entfielen auf die Validitätsklasse Vb, die Präparate mit mehr als zwei Kombinationsbestandteilen zusammenfaßt. Jeweils 22 Präparate (4.88%) wurden in der Klasse Va, Kombinationen mit jeweils unwirksamen Einzelsubstanzen und der Validitätsklasse IVb, Kombinationen mit Einzelstoffen, welche dem Indikationsbereich nicht entsprachen, gezählt. 18 (3.99%) Präparate, bei denen ein wirksamer Bestandteil mit einem unwirksamen kombiniert war, wurden in die Klasse IVa eingeteilt. Schließlich entfielen 6 (1.33%) unwirksame Einstoffpräparate auf die Validitätsklasse II.

Somit wurden 73.84% der Analgetika/Antirheumatika als nicht valide bewertet.

3.3 Verschreibungshäufigkeit und Häufigkeitsrang der in der Stichprobe verordneten Präparate bei Allgemeinmedizinern, Internisten und Universitätspolikliniken

Von den 451 bewerteten Analgetika/Antirheumatika der "Roten Liste 1981" wurden nur 120 Präparate (26.6%) überhaupt verordnet. Für die einzelnen Arztgruppen wurden die jeweils 20 am häufigsten verordneten Präparate ausgezählt. Da 87.6% der Analgetika/Antirheumatika von Allgemeinmedizinern verordnet wurden, korrelieren die Häufigkeitsränge der von dieser Arztgruppe verordneten Präparate am engsten mit denen der Gesamtverschreibungen. Hohe Übereinstimmung mit den Häufigkeitsrängen bei den Gesamtverschreibungen gilt für 17 der 20 von Internisten am häufigsten verschriebenen Medikamente.
Das Verschreibungsmuster der am häufigsten verschriebenen Präparate ist bei Allgemeinmedizinern und Internisten nicht wesentlich verschieden.
Die Rangliste der durch die untersuchten Universitätspolikliniken am häufigsten verordneten Präparate weicht zum Teil stark von der Rangliste der gesamt am häufigsten verschriebenen Analgetika/Antirheumatika ab (z.B. Froben ^{R} mit einem Unterschied von 63 Ranglistenplätzen, vgl. S. 49).

Tabelle zur Verschreibungshäufigkeit und Häufigkeitsrang der in der Stichprobe verordneten Präparate bei Allgemeinmedizinern, Internisten und Universitätspolikliniken

Die in Klammern stehenden römischen Ziffern hinter den Handelsnamen (die als solche nicht besonders gekennzeichnet sind) geben die Validitätsklassen an.
Die in Klammern gesetzten arabischen Zahlen hinter den absoluten Zahlen der Verschreibungshäufigkeiten weisen die Häufigkeitsränge der Präparate aus.

	Gesamtverschreibungen	Allgemein-Mediziner	Internisten	Universitäts-Polikliniken
Novalgin (I)	692 (1)	514 (1)	130 (2)	48 (5)
Voltaren (I)	531 (2)	282 (4)	82 (6)	167 (2)
Amuno (I)	530 (3)	222 (6)	93 (4)	215 (1)
Gelonida (Vb)	494 (4)	388 (2)	98 (3)	8
Optalidon (Vb)	447 (5)	280 (5)	138 (1)	29 (7)
Dolviran (Vb)	404 (6)	312 (3)	54 (8)	38 (6)
Spasmo Cibalgin Comp. (Vb)	319 (7)	216 (7)	91 (5)	12 (15)
Felden (I)	267 (8)	174 (8)	43 (9)	50 (4)
Thomapyrin N (Vb)	244 (9)	174 (9)	60 (7)	10 (18)
Treupel (Vb)	210 (10)	174 (10)	36 (11)	0
Ambene (Vb)	167 (11)	124 (12)	43 (10)	0

	Gesamtverschreibungen	Allgemein-Mediziner	Internisten	Universitäts-Polikliniken
Fortral (I)	162 (12)	74 (19)	26 (14)	62 (3)
Dolo-Neurobion (Vb)	151 (13)	94 (15)	34 (13)	23 (8)
Quadronal (Vb)	148 (14)	138 (11)	10	0
Dolo-Attritin (Vb)	147 (15)	122 (13)	25 (16)	0
Spalt-Tabletten (Vb)	138 (16)	112 (14)	26 (15)	0
Ben-u-ron (I)	113 (17)	88 (16)	13	12 (14)
Dexamonozon (Vb)	111 (18)	74 (20)	36 (12)	1
Valoron N (III)	107 (19)	84 (17)	8	15 (12)
Neurotrat forte (Vb)	81 (20)	52	12	17 (10)
Togal (Vb)	78 (21)	66 (20)	8	4
Contraneural (Vb)	78 (22)	76 (18)	2	0
Contraneural N (Vb)	76 (23)	58	18 (19)	0
Demoplas comp. (Vb)	72 (24)	66	6	0
Dolomo (Vb)	69 (25)	42	18 (20)	9 (19)
Neuralgin (Vb)	62 (26)	52	9	1
Norgesic (Vb)	62 (27)	44	18	0
Neuralgin N (Vb)	58 (28)	40	18	0
Dolo-Arthrosetten (Vb)	57 (29)	46	6	5
Lonarid N (Vb)	57 (30)	38	12	7

	Gesamtverschreibungen	Allgemeinmediziner	Internisten	Universitäts-Polikliniken
Dexa-Norgesic (Vb)	55 (31)	46	9	0
Temgesic (I)	50 (32)	50	0	0
Indomet-ratiopharm (I)	45 (33)	30	15	0
Dolo-Buscopan (Vb)	42 (34)	30	4	8
Neuro-Elmedal (Vb)	42 (35)	42	0	0
Toximer (Vb)	42 (36)	42	0	0
Delta-Tomanol B (Vb)	41 (37)	30	11	0
Tanderil (I)	41 (38)	18	10	13 (13)
Ambene-N (Vb)	39 (39)	26	13	0
Aspirin (I)	39 (40)	24	13	2
Dolo-Neurotrat (Vb)	39 (41)	30	5	4
Delphimix (Vb)	36 (42)	14	22 (17)	0
Deskoval (Vb)	36 (43)	20	0	16 (11)
Proxen (I)	34 (44)	22	3	9 (20)
Ultra-Demoplas (Vb)	31 (45)	22	9	0
Gelonida NA (Vb)	30 (46)	20	10	0
Tramal (I)	30 (47)	18	10	2
Treupel N (Vb)	30 (48)	30	0	0
Prolixan (I)	29 (49)	24	5	0

	Gesamtverschreibungen	Allgemeinmediziner	Internisten	Universitäts-Polikliniken
Baralgin comp. (Vb)	27 (50)	12	15	0
Eu-Med (Vb)	27 (51)	24	2	1
Fortalidon (Vb)	27 (52)	0	6	21 (9)
Sigma-Elmedal (Vb)	27 (53)	6	21 (18)	0
Amuno M (Vb)	25 (54)	18	4	3
Cibalen (Vb)	25 (55)	20	5	0
Gelonida Saft (Vb)	25 (56)	16	9	0
Commotional (Vb)	24 (57)	22	2	0
Panagesic (III)	22 (58)	22	0	0
Delta-Demoplas (Vb)	20 (59)	16	4	0
Dolo-Phlogase (III)	19 (60)	14	5	0
Lederfen (I)	18 (61)	14	4	0
Spondylonal (Vb)	18 (62)	18	0	0
Aspirin plus C (IVa)	17 (63)	12	4	1
Delta-Oxybuton retard (IVb)	17 (64)	10	7	0
Delta-Butazolidin (IVb)	16 (65)	12	4	0
Acetylsalicylsäure-ratiopharm (I)	14 (66)	6	2	6
Naprosyn (I)	14 (67)	4	0	10 (17)
Spondylon B (Vb)	14 (68)	12	2	0

	Gesamtverschreibungen	Allgemeinmediziner	Internisten	Universitäts-Polikliniken
Tomanol (III)	14 (69)	12	2	0
Brufen 400 (I)	13 (70)	12	1	0
Butazolidin (III)	13 (71)	6	6	1
Spasmo Cibalgin (Vb)	13 (72)	10	3	0
Spondylon (Vb)	13 (73)	12	1	0
Dolo-Prolixan (IVb)	12 (74)	8	4	0
Novaminsulfon-ratiopharm (I)	12 (75)	12	0	0
Saridon (Vb)	12 (76)	10	2	0
Neuro-Fortamin retard (Vb)	11 (77)	8	3	0
Azur (Vb)	10 (78)	2	8	0
Froben (I)	10 (79)	0	0	10 (16)
Temagin (Vb)	10 (80)	10	0	0
Dexa-Attritin 3000 (Vb)	8 (81)	6	2	0
Dona 200-S-ret.-Drg. (II)	8 (82)	4	2	2
Neuro-Demoplas (Vb)	8 (83)	8	0	0
Neuro-Fortamin (III)	8 (84)	0	8	0
Elmedal (III)	7 (85)	4	3	0
Alrheumun (I)	6 (86)	6	0	0
Demoplas (Vb)	6 (87)	6	0	0

	Gesamtverschreibungen	Allgemein-Mediziner	Internisten	Universitäts-Polikliniken
Develin retard (I)	6 (88)	6	0	0
Dexa-Attritin 300 (Vb)	6 (89)	6	0	0
Neurobion (Vb)	6 (90)	0	6	0
Neurotrope Vitamine- ratiopharm (Vb)	6 (91)	0	4	2
Oxybuton retard (III)	6 (92)	6	0	0
Quadronal A (Vb)	6 (93)	4	2	0
Neuro-Comp.-ratiopharm (Vb)	5 (94)	4	1	0
Acid. Acetylsalicylic. 0.5g (I)	4 (95)	4	0	0
Alka Butazolidin (Vb)	4 (96)	4	0	0
Arthrosetten (Vb)	4 (97)	4	0	0
Dolo-Mobilat oral (IVb)	4 (98)	4	0	0
Enelfa (I)	4 (99)	4	0	0
Neuramag (Vb)	4 (100)	4	0	0
Doppel Spalt (Vb)	3 (101)	2	1	0
Ostochont (Vb)	3 (102)	2	1	0
Oxyphenbutazon-ratiopharm (I)	3 (103)	2	1	0
Phlogont (I)	3 (104)	0	3	0
Analgeticum Compretten (Vb)	2 (105)	0	2	0
Benfophen (Vb)	2 (106)	2	0	0

	Gesamtverschreibungen	Allgemein-Mediziner	Internisten	Universitäts-Polikliniken
Delta-Elmedal (IVb)	2 (107)	2	0	0
Delta-Tomanol (Vb)	2 (108)	2	0	0
Dexa-Brachialin (Vb)	2 (109)	0	2	0
Dolo-Spondyril (Vb)	2 (110)	2	0	0
Dona Comp. (IVa)	2 (111)	0	2	0
Milgamma (Vb)	2 (112)	2	0	0
Paracetamol-ratiopharm (I)	2 (113)	2	0	0
Ranoroc (IVb)	2 (114)	2	0	0
Rosimon Neu (Vb)	2 (115)	2	0	0
Thianeuron forte comp. (Vb)	2 (116)	0	2	0
Tolectin (I)	2 (117)	2	0	0
Aspirin junior (I)	1 (118)	0	0	1
Neuro-Europan (Vb)	1 (119)	0	1	0
Spondyneuron (Vb)	1 (120)	0	1	0

3.4 Häufigkeit der meist verordneten Analgetika/Antirheumatika der vorliegenden Stichprobe im Vergleich mit den meist verordneten Analgetika/Antirheumatika der Liste der "100 meist verordneten Präparate der ersten neun Monate 1981" des "arznei-telegramms" 4/82

Der Redaktion des "arznei-telegramms" stand für die Feststellung der Verschreibungshäufigkeit bestimmter Pharmaka der sogenannte "GKV-Arzneimittelindex" zur Verfügung; "eine laufende produktbezogene Analyse der Ausgaben der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) für Arzneimittel, die über öffentliche Apotheken geliefert werden. Grundlage der Erhebung ist eine systematisch, nach Großregionen der Bundesrepublik geschichtete Stichprobe mit einem durchschnittlichen Auswahlsatz von rund 1‰ aus den Rezeptblättern von Kassenärzten" (A.T.I. Arzneimittel-Informations-Dienst GmbH, Hrsg., 1982, S. 33). Die Stichprobe ist für fast das gesamte Bundesgebiet flächendeckend.
Unter den 100 meist verordneten Präparaten der verschiedensten Indikationsklassen dieser Liste fanden sich 16 Analgetika/Antirheumatika. Diesen 16 Präparaten kann man unter den 26 meist verordneten Medikamenten der eigenen Stichprobe einen Rangplatz zuordnen.
Die 7 am häufigsten verschriebenen Analgetika/Antirheumatika (Novalgin ^{R}, Voltaren ^{R}, Amuno ^{R}, Gelonida ^{R}, Optalidon ^{R}, Dolviran ^{R}, Spasmo-Cibalgin Comp. ^{R}) der beiden Ranglisten entsprechen in ihrem Häufigkeitsrang mit einer maximalen Abweichung von 3 Rangplätzen.
4 Präparate (Ben-u-ron ^{R}, Contraneural ^{R}, Dolomo ^{R}, Neuralgin ^{R}) wurden in dem Untersuchungsraum Südhessen weniger häufig verschrieben (Unterschied zwischen den beiden Ranglisten jeweils zwischen 10 und 11 Plätzen), als es durch die für das Bundesgebiet repräsentative Stichprobe des arznei-telegramms ermittelt wurde.

9 Präparate (Fortral ®, Quadronal ®, Dolo-Attritin ®, Spalt-Tbl. ®, Dexamonozon ®, Valoron N ®, Neurotrat forte ®, Togal ®, Contraneural N ®, Demoplas comp. ®), welche eine Position unter den 26 meist verordneten Analgetika/Anirheumatika des KV-Bezirkes Darmstadt einnahmen, sind in der Liste des "arznei-telegramms" nicht zu finden und wurden somit regional begrenzt häufiger verschrieben.

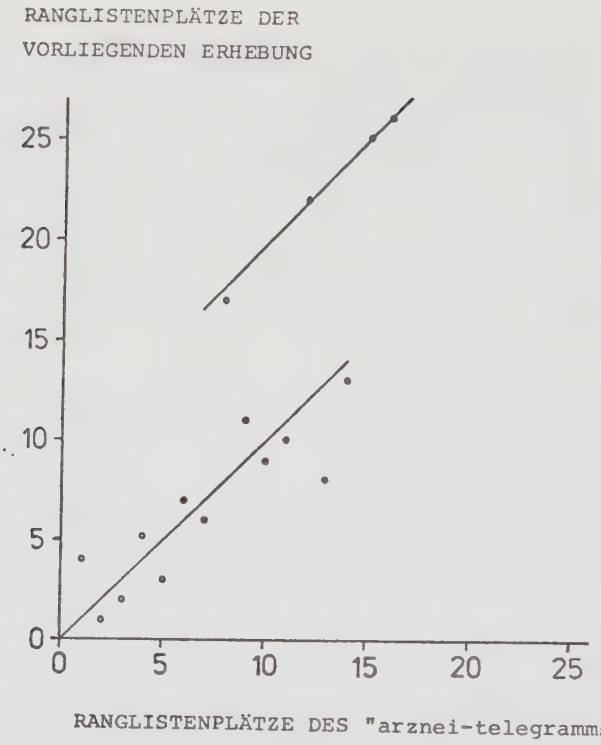


Abbildung 1
Ranglistenplätze der meist verordneten Analgetika/Antirheumatika der eigenen Erhebung im Vergleich mit den am häufigsten verordneten der Liste der "100 meist verordneten Präparate der ersten neun Monate 1981", veröffentlicht im "arznei-telegramm" 4/82

3.5 Verordnungshäufigkeit von Präparaten, die der Betäubungsmittel-Verschreibungs-Verordnung (BtmVV) unterliegen

Nur 11 Ärzte von den durch eine systematische Stichprobe ausgesuchten 37 Allgemeinmedizinern und nur 4 von den 24 Internisten verordneten Analgetika, die der BtmVV unterliegen. Für die Betrachtung des Verordnungsmusters bei stark wirksamen, der BtmVV unterstellten Schmerzmitteln waren diese 15 Rezepturen nicht aussagekräftig, so daß die Untersuchungsgruppe erweitert werden mußte. Es waren sämtliche Betäubungsmittelrezepturen (den der BtmVV unterstellten Stoffe gehören neben stark wirksamen Analgetika Antitussiva, Antidiarrhoika, Psychostimulantien und Lokalanaesthetika an) der in dem Untersuchungsraum niedergelassenen Ärzte aller Fachrichtungen auf die in der "Roten Liste 1981" angeführten "Narkoanalgetika" hin durchgesehen.
Neben den der ursprünglichen Untersuchungsgruppe zugehörenden 11 Allgemeinmedizinern und 4 Internisten verordneten weitere 11 Internisten, 5 Urologen und 3 Chirurgen insgesamt 221 als Betäubungsmittel eingestufte Analgetika.
Die Verschreibungen der erweiterten Untersuchungsgruppe wurden nicht in die Hochrechnung der Gesamthäufigkeit der Verordnungen von Analgetika/Antirheumatika aufgenommen.
Für die Rangliste der Verordnungshäufigkeit der Opiatanalgetika wurden die parenteralen und enteralen Applikationsformen differenziert, da dieser Unterschied bei der Verordnungsbetrachtung von Interesse ist (vgl. Diskussionsteil).

Tabelle zu Verordnungshäufigkeit und Häufigkeitsrang der Präparte, die der Betäubungsmittel-Verschreibungs-Verordnung (BtmVV) unterliegen

Die in Klammern vorgestellten arabischen Zahlen geben den Häufigkeitsrang an; die in Klammern nachgestellten römischen Ziffern bezeichnen die Validitätsklasse. Die Zahlen hinter den jeweiligen Darreichungsformen der Handelspräparate (die als solche nicht besonders gekennzeichnet sind) stehen für die absolute Verordnungshäufigkeit.

(1) Dolantin (I)
- Amp. 26
- Supp. 17
- Tr. 4
Gesamt 47

(2) Dilaudid-Atropin "stark" (III)
- Amp. 45

(3) Cliradon (I)
- Amp. 2
- Supp. 3
- Tbl. 32
Gesamt 37

(4) Dilaudid-Atropin (III)
- Supp. 16

(5) Dilaudid-Atropin "schwach" (III)
- Amp. 15

(6) L-Polamidon C Hoechst (IVb)
- Amp. 2
- Tbl. 4
- Tr. 9
Gesamt 15

(7) Dolantin spezial (IVb)
- Amp. 12

(8) L-Polamidon Hoechst (I)
- Tr. 12

(9) Amphiolen Morphinum Hydrochloricum (I)
- Amp. 7

(10) Eukodal (I)
- Amp. 4
- Tbl. 2
Gesamt 6

(11) Amphiolen Morphinum Hydrochloricum cum Atropino Sulfurico (III)
- Amp. 4

(12) Pantopon (Va)
- Tr. 4

(13) Jetrium (I)
- Tbl. 1

3.6 Gesamthäufigkeit der Verordnungen von Analgetika/Antirheumatika im KV-Bezirk Darmstadt

Insgesamt wurden 28.526 Rezepte des Verschreibungszeitraums Juni 1981 von 37 Allgemeinmedizinern (21080) und 24 Internisten (7446) des KV-Bezirks Darmstadt ausgewertet sowie 2288 Rezepte, welche von den drei internistischen und drei chirurgischen Universitätspolikliniken des Bundeslandes Hessen ausgestellt wurden. Davon enthielten 4672 Rezepte 7559 Verordnungen analgetischer bzw. antirheumatischer Arzneimittel.

Da in der Stichprobenerhebung die Rezepte jedes zehnten Allgemeinmediziners des KV-Bezirks Darmstadt ausgezählt wurden, repräsentieren die 5226 von den Allgemeinmedizinern rezeptierten Analgetika/Antirheumatika 52.260 Verschreibungen.

Von den 370 Allgemeinmedizinern und den 121 Internisten, die während des Untersuchungszeitraums im KV-Bezirk Darmstadt niedergelassen praktizierten, stellen die 37 untersuchten Allgemeinmediziner der Stichprobe 75.4% der Verschreiber dar und repräsentieren 75.4% der beiden Untersuchungsgruppen.

In der repräsentativen Erfassung verordneten somit 75.4% der Ärzte (Allgemeinmediziner) 87.6% der Analgetika/Antirheumatika.

Von den 121 Internisten wurde jeder fünfte des Untersuchungsraumes in der Stichprobe erfaßt. Diese für die Stichprobe berücksichtigten 24 Internisten machen 4.92% der 491 niedergelassenen Allgemeinmediziner und Internisten des KV-Bezirks Darmstadt aus und repräsentieren 24.6% der verschreibenden Ärzte dieser beiden Untersuchungsgruppen. Die 1479 von den untersuchten Internisten verschriebenen analgetischen/antirheumatischen Medikamente repräsentieren 7395 Verordnungen.

Hochgerechnet verordneten somit 24.6% der Ärzte (Internisten) 12.4% aller Analgetika/Antirheumatika.

Die 6 Universitätspolikliniken verordneten auf 2288 Rezepten insgesamt 854 Analgetika/Antirheumatika. Da über den südhessischen Raum hinaus (KV-Bezirk Darmstadt) alle chirurgischen und internistischen Universitätspolikliniken Hessens berücksichtigt wurden, fallen die von diesen erfaßten Daten aus dem Rahmen der Stichprobenerhebung heraus und können nicht hochgerechnet werden.

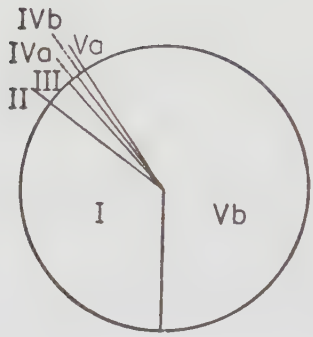
Die relativen Häufigkeiten der analgetischen/antirheumatischen Rezepturen, bezogen auf die Gesamtzahl der ausgewerteten Rezepte, sind mit 15.42% bei den Allgemeinmedizinern, 14.69% bei den Internisten und 14.33% bei den Universitätspolikliniken nahezu gleich, während die analgetischen/antirheumatischen Verordnungen pro Rezept, gezählt in Originalpackungen der jeweiligen Präparate, bei den Ärzten der Universitätspolikliniken mit 2.6 fast doppelt so hoch wie bei den Internisten mit 1.35 liegen. Die Allgemeinmediziner verordnen durchschnittlich 1.6 analgetische/antirheumatische Arzneimittel pro Rezept.

Tabelle zur Gesamthäufigkeit der Verordnungen von Analgetika/Antirheumatika im KV-Bezirk Darmstadt (und in den 3 chirurgischen sowie 3 internistischen Universitätspolikliniken in Hessen)

	Gesamt	Allgemein-Mediziner	Internisten	Universitäts-Polikliniken
Gesamtzahl der Rezepte				
- absolut	30814	21080	7446	2288
- hochgerechnet	248030	210800	37230	-
Rezepte mit analget./ anitrheumat. Verordnungen				
- absolut	4672	3250	1094	328
- hochgerechnet	37970	32500	5470	-
Analget./antirheumat. Verordnungen				
- absolut	7559	5226	1479	854
- hochgerechnet	59655	52260	7395	-
Analget./antirheumat. Verordnungen pro Rezept		1.6	1.35	2.6
Relative Häufigkeit analget./antirheumat. Rezepturen bezogen auf die Gesamtzahl der Rezepte in Prozent		15.42%	14.69%	14.33%

3.7 Häufigkeit der Verschreibungen in den Validitätsklassen

Bei Aufschlüsselung der verordneten Präparate in die Klassen der Validität ergibt sich für die Validitätsklassen I und III, welche nach den zugrunde gelegten Kriterien einer pharmakologisch begründeten Verordnungsweise entsprechen, ein Anteil von 37.92%.
62.08% der verordneten Arzneimittel entfielen auf die Klassen II, IVa, IVb, Va, Vb und sind somit aufgrund unzureichender Wirksamkeit, ihrer inadäquaten Darreichungsform, weil sie in Kombinationen von mehr als 2 Einzelstoffen vorliegen oder hinsichtlich der nicht entsprechenden analgetischen/antirheumatischen Indikation als pharmakologisch nicht valide zu bewerten.



GESAMT

Validitätsklasse I	19,73%
Validitätsklasse II	1,33%
Validitätsklasse III	6,43%
Validitätsklasse IVa	3,99%
Validitätsklasse IVb	4,88%
Validitätsklasse Va	4,88%
Validitätsklasse Vb	58,76%

Abbildung 2
Prozentuale Anteile der verordneten Analgetika/Antirheumatika in den Validitätsklassen

3.8 Häufigkeit der Verschreibungen in den Validitätsklassen bei Allgemeinmedizinern, Internisten und Universitätspolikliniken

Ordnet man die rezeptierten Analgetika/Antirheumatika der jeweiligen Validitätsklassen den jeweiligen Arztgruppen zu, so sind in der Verordnungspraxis der Allgemeinmediziner und der niedergelassenen Internisten keine grundlegenden Unterschiede festzustellen.

Bei den Allgemeinmedizinern entfielen 29.69% aller Präparate auf die Validitätsklasse I, 0.08% auf die Klasse II, 3.79% auf Klasse III, 0.80% auf Klasse IVa, 0.88% auf Klasse IVb, 0.08% auf Klasse Va und 64.68% auf die Validitätsklasse Vb.
Die Verschreibungen der Internisten teilten sich auf in 31.3% der Validitätsklasse I, 0.14% der Klasse II, 1.56% der Klasse III, 1.15% der Klasse IVa, 1.28% der Klasse IVb und 64.57% der Klasse Vb.

Positiv heben sich davon die 74% der Verordnungen der Universitätspolikliniken, welche auf die Validitätsklasse I, d.h. auf sicher wirksame Monopräparate entfielen, ab. 0.23% der Rezepturen sind der Validitätsklasse II, 0.12% der Klasse IVa und 25.65% der Klasse Vb zuzurechnen. Präparate der Validitätsklassen III, IVb und Va wurden von den Universitätspolikliniken nicht verordnet.
Es waren keine wesentlichen Unterschiede der prozentualen Validitätsklassen-Anteile zwischen den chirurgischen und inneren Abteilungen der jeweiligen Universitätsklinik festzuhalten, wohl aber unter den verschiedenen Universitätskliniken.

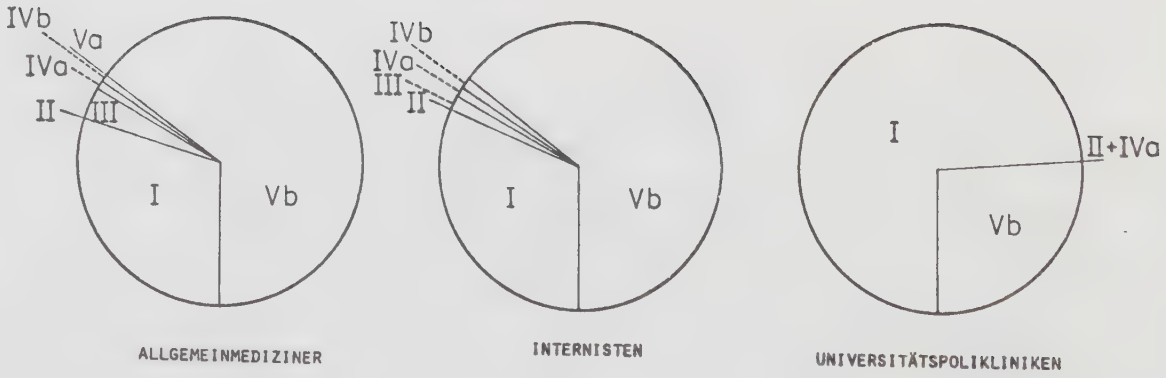


Abbildung 3
Prozentuale Anteile der verordneten Analgetika/Antirheumatika
bei Allgemeinmedizinern, Internisten und Universitätspolikliniken

3.9 Verschreibungshäufigkeit verschiedener Arzneimittelspezialitäten bei Allgemeinmedizinern, Internisten und Universitätspolikliniken

Die Mehrzahl der Allgemeinmediziner rezeptierte 10 - 20 unterschiedliche Analgetika/Antirheumatika-Präparate.
Von den untersuchten Internisten wurden in der Regel 5 bis 15 unterschiedliche Arzneimittelspezialitäten bei deren analgetischen bzw. antirheumatischen Verordnungen angewendet.
Nahezu 1/3 der Internisten und etwas mehr als 1/3 der Allgemeinmediziner liegt im Bereich von 20 - 40 verschiedenen Präparaten.

Da die 6 Universitätspoliliniken als jeweils ein Verordner bewertet wurden, realiter aber in jeder Poliklinik mehrere Ärzte verordnen, wovon jeder eine eigene, durchaus begrenzte, aber von der des anderen unterschiedliche Präparateauswahl haben kann, sind die Zahlen über den Umfang der Verordnung unterschiedlicher Medikamente nicht vergleichbar und aufgrund des geringen Umfangs der Daten nicht aussagekräftig.

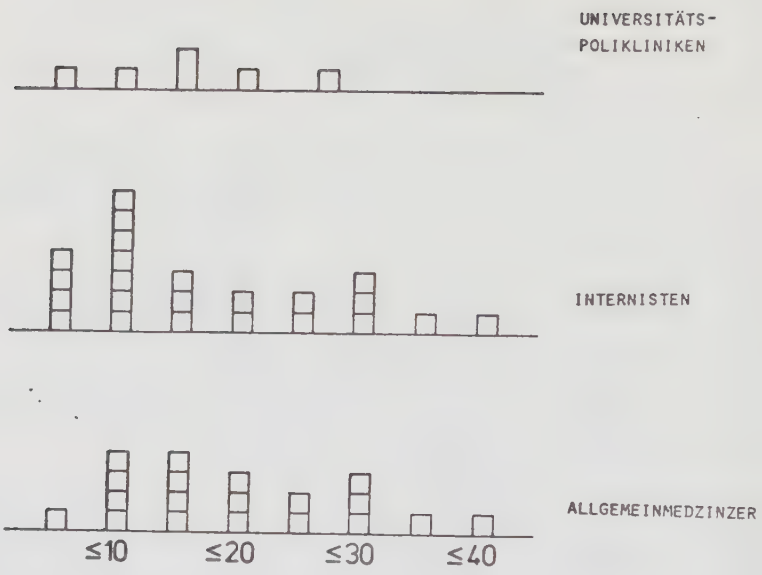


Abbildung 4
Verschreibungshäufigkeit verschiedener analgetischer/ antirheumatischer Arzneimittelspezialitäten bei Allgemeinmedizinern, Internisten und Universitäts-polikliniken

3.10 Gesamtumfang der Verschreibungen und Anzahl der verschiedenen Arzneimittelspezialitäten bei Allgemeinmedizinern, Internisten und Universitätspolikliniken

Setzt man den Umfang der Gesamtverordnungen eines Arztes mit der Vielfalt seiner Präparateauswahl in Beziehung, so zeichnet sich sowohl bei den Allgemeinmedizinern als auch bei den Internisten ein klarer Trend zur Ausweitung des Verschreibungsspektrums mit ansteigendem Umfang der Gesamtrezepturen ab.
Keiner der niedergelassenen Ärzte, welcher mehr als 500 Rezepte im betrachteten Verschreibungszeitraum eines Monats ausstellte, rezeptierte weniger als 25 verschiedene Arzneimittelspezialitäten.
Zwei Allgemeinmediziner verschrieben bei 1100 bzw. 2600 ausgestellten Rezepten 34 bzw. 36 verschiedene Analgetika/Antirheumatika-Präparate.
Auch hier sind die Universitätspolikliniken aufgrund unvergleichbarer und nicht repräsentativer Daten aus der Betrachtung auszunehmen (vgl. 3.9, S. 65).

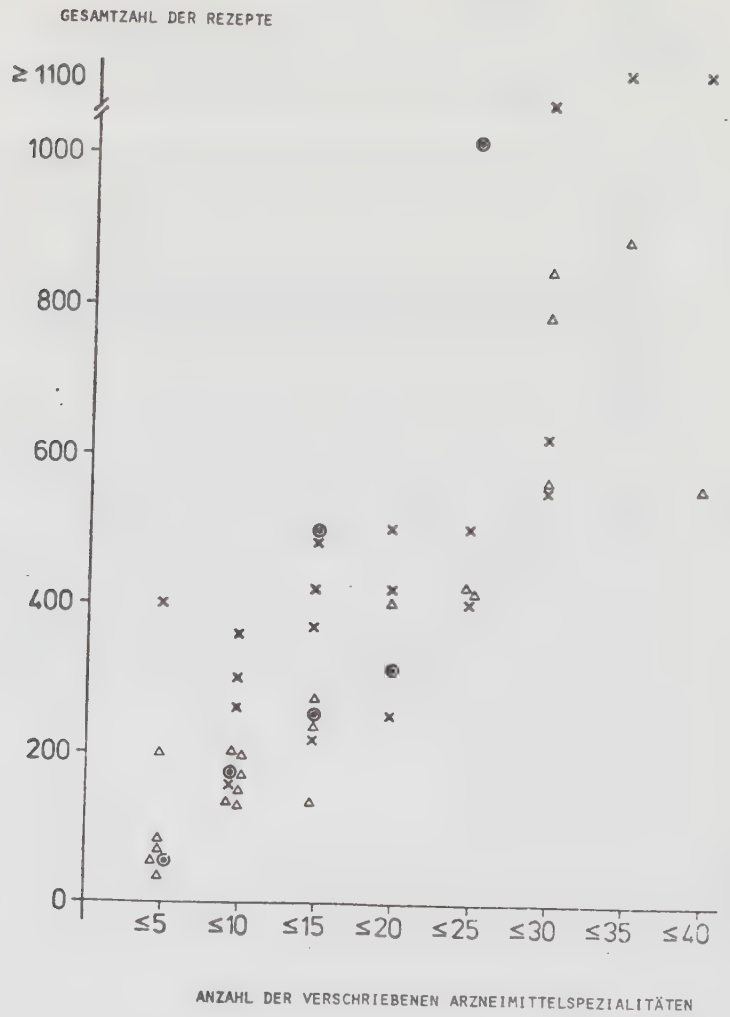


Abbildung 5
Beziehung zwischen dem Gesamtumfang der Verschreibungen bei den jeweiligen Ärztegruppen und der Anzahl der von ihnen verordneten Arzneimittelspezialitäten

(x) = Allgemeinmediziner
(▲) = Internisten
(◎) = Universitätspolikliniken

3.11 Häufigkeitsverteilung der Validitätsquotienten bei Allgemeinmedizinern, Internisten und Universitätspolikliniken

Die meisten Allgemeinmediziner (63%) und Internisten (54%), deren Verordnungsweise nach den vorliegenden pharmakologischen Validitätskriterien bewertet wurden, weisen einen Validitätsquotienten (VQ) von bis zu 0.5 auf, d.h. maximal 1/3 aller analgetischen/antirheumatischen Verordnungen dieser Ärzte sind als pharmakologisch valide zu beurteilen.
Auf jeweils ca. 1/4 der untersuchten niedergelassenen Allgemeinmediziner und Internisten entfallen Validitätsquotienten bis zu 1.0, d.h. maximal 50% ihrer Verordnungen genügen den Kriterien der validen Klassen I und III.
Während noch etwa 1/5 der Internisten Validitätsquotienten über 1.0 erreicht, ist dies bei den Allgemeinmedizinern nur noch ca. jeder Zehnte.
Keine der Polikliniken, die auch bei dieser Betrachtung als jeweils ein Verschreiber zusammengefaßt wurden, zeigte einen VQ unter 1.25; bei 4 von 6 Polikliniken wurden Validitätsquotienten von 2.0 und darüber errechnet, da 2/3 und mehr aller Verschreibungen dieser Kliniken den validen Klassen I und III zugeordnet werden konnte. Bei einer Poliklinik entfielen von 319 analgetischen/antirheumatischen Verordnungen 290 auf die Validitätsklassen I und III, was einem extrem hohen VQ von 10.0 entspricht.

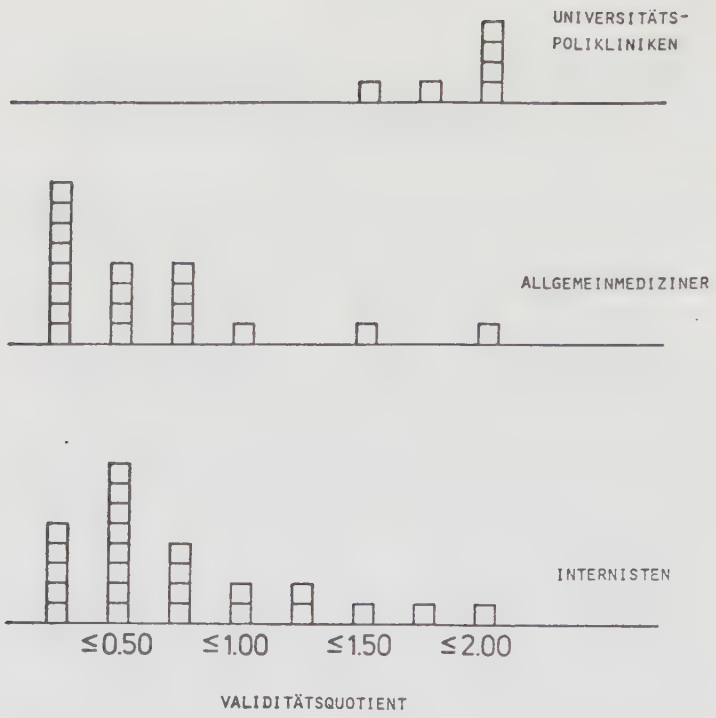


Abbildung 6
Häufigkeitsverteilung der Validitätsquotienten bei Allgemeinmedizinern, Internisten und Universitätspolikliniken

3.12 Gesamtumfang der Verschreibungen und Validität der Verordnungen bei Allgemeinmedizinern, Internisten und Universitätspolikliniken

Bei Allgemeinmedizinern wie bei Internisten sind mit steigendem Umfang der Gesamtrezepturen Verordnungen niedriger Validität gehäuft festzustellen.
Mit Ausnahme von zwei Allgemeinmedizinern und einem Internisten findet man bei diesen Untersuchungsgruppen keine Validitätsquotienten von mehr als 1.0 bei einer Gesamtrezeptzahl von mehr als 300.

Im Unterschied dazu verteilen sich bei den Universitätspolikliniken durchgängig hohe Validitätsquotienten auf große und kleine Gesamtrezeptzahlen.

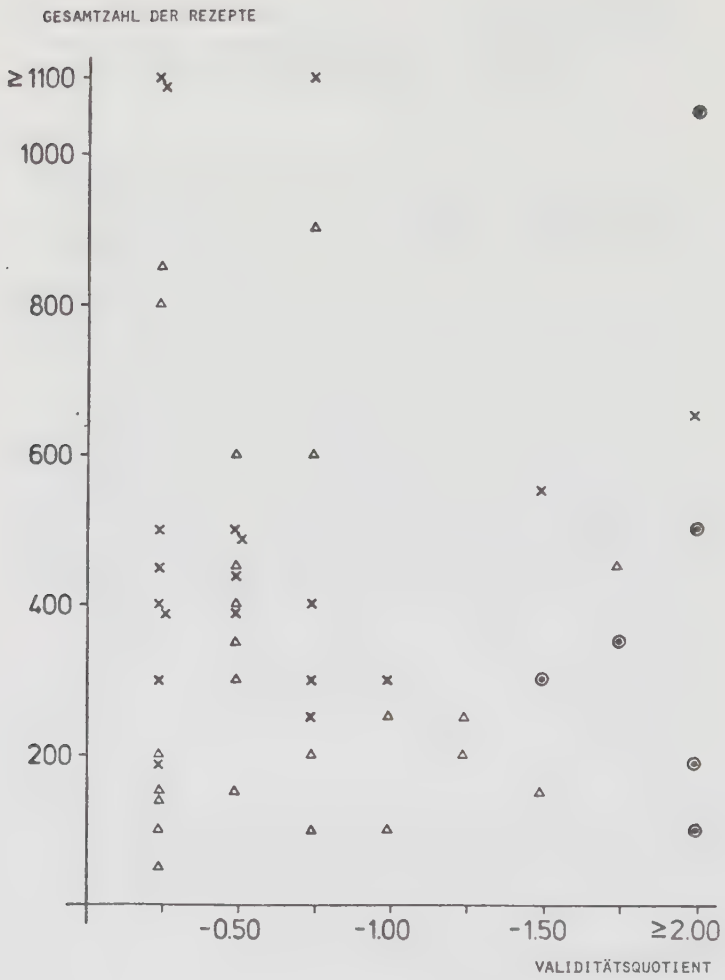


Abbildung 7
Beziehung zwischen dem Gesamtumfang der Verschreibungen bei den jeweiligen Arztgruppen und der Validität ihrer Verordnung, ausgedrückt als Validitätsquotient

(x) = Allgemeinmediziner
(△) = Internisten
(⊙) = Universitätspoliklinken

3.13 Verschreibungshäufigkeit verschiedener Arzneimittelspezialitäten und Validität der Verordnung bei Allgemeinmedizinern, Internisten und Universitätspolikliniken

Besonders bei den Allgemeinmedizinern korrelieren häufig ein wenig valides Verordnungsprofil mit einem weiten Spektrum der angewandten Präparate. So verordneten ca. 2/3 der Allgemeinmediziner, welche einen VQ von 1.0 aufweisen, mehr als 10 und bis zu 40 verschiedene Analgetika/Antirheumatika-Präparate.
Bei denjenigen Internisten, die einen VQ von bis 1.0 erreichten, ist es nicht ganz die Hälfte, die eine so vielfältige Präparatauswahl trifft.

Bei den Polikliniken verteilten sich hohe Validitätsquotienten auf eine Auswahl von 2 bis 24 verschiedenen Medikamenten, wobei auch hier das unter 3.9 (vgl. S. 65) gesagte zu berücksichtigen ist.

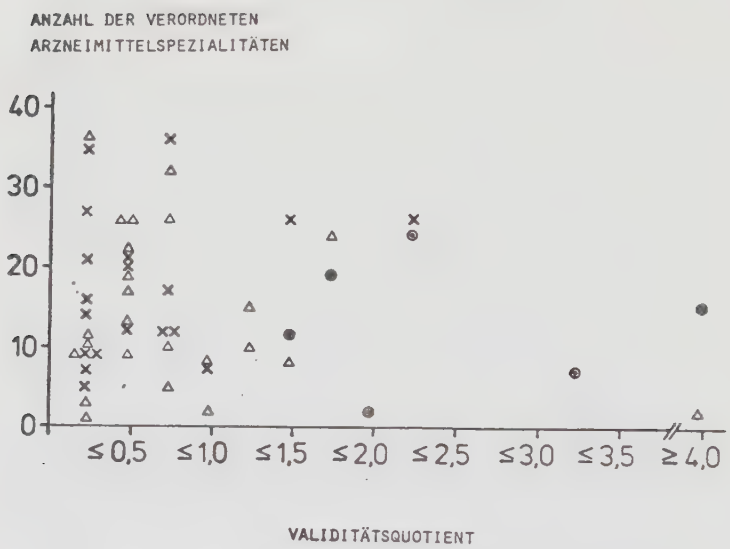


Abbildung 8
Beziehung zwischen der Anzahl der von den jeweiligen Ärztegruppen verschriebenen Arzneimittelspezialitäten und der Validität ihrer Verordnung, ausgedrückt als Validitätsquotient

(x) = Allgemeinmediziner
(Δ) = Internisten
(⊙) = Universitätspolikliniken

4. DISKUSSION

Die Diskussion erläutert die Ergebnisse in der Reihenfolge ihrer Darstellung und versucht, indem sie einzelne Untersuchungsresultate aufgreift, durch Problemstellungen, Schlußfolgerungen und Hypothesen die untersuchte analgetische, antirheumatische Arzneimittelverordnung und wo möglich deren Bedingungen, kritisch zu beleuchten.

Zu 3.1 - 3.2

Was die Quantität betrifft, so ist das Arzneimittelangebot der "Roten Liste 1981" in der Hauptgruppe Analgetika/Antirheumatika mit 663 Präparaten (wobei ein Multiplikator für die verschiedenen Darreichungsformen der jeweiligen Handelspräparate noch nicht einmal berücksichtigt ist), wovon, wie oben erläutert (vgl. S. 4, 5), 451 Präparate auf ihre Validität aus pharmakologischer Sicht bewertet wurden, unübersichtlich groß. Kein Arzt kann in praxi 663 Arzneimittel einer Indikationsklasse daraufhin überprüfen, ob diese nach allgemein anerkannten wissenschaftlichen Erkenntnissen den Erfordernissen der Therapie entsprechen. Die Empfehlungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft "für eine praxisbezogene Arzneitherapie" in den "Arzneiverordnungen 1981" (Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, Hrsg., 1981, S. XI), die nach den Verfassern ausschließlich nach medizinischen Gesichtspunkten geleitet sind, führen ca. 60 Wirkstoffe in der Gruppe der Analgetika/Antirheumatika an. Selbst wenn man berücksichtigt, daß diese 60 Wirkstoffe als Monopräparate (diese Empfehlungen beschränken sich auf Einstoffpräparate und nur in begründeten Ausnahmen auf Kombinationspräparate mit nicht mehr als zwei Wirkstoffen) in einem mehrfachen von Handelspräparaten angeboten werden, und andererseits in den 663 Präparaten der "Roten Liste 1981" viele Handelsprä-

parate mit gleichem Wirkstoff oder gleichen Wirkstoffkombinationen enthalten sind, bleibt die Notwendigkeit einer quantitativen Begrenzung des Arzneimittelangebots offenkundig. In der Tat beschränken sich die ärztlichen Verschreiber der vorliegenden Untersuchung auch auf maximal 40 verschiedene analgetische/antirheumatische Arzneimittelspezialitäten in ihrer Verordnungspraxis (vgl. S. 65, 66). Für alle Indikationsbereiche umfaßt das Verschreibungsspektrum eines Arztes selten mehr als 200 (Friedrich et al., 1977), nach anderen Erhebungen 300-500 verschiedene Pharmaka (Nord, 1976). Ein wesentlich begrenzteres Arzneimittelangebot, wozu es in skandinavischen Ländern Beispiele gibt (Friedrich et al., 1977), ist zumindest überschaubarer und qualitativ bewertbarer, ganz abgesehen von den Therapiekosten und der Frage der Kontrolle der Arzneimittelsicherheit durch das öffentliche Gesundheitswesen.
Daß trotzdem soviele Arzneimittel auf dem Markt feilgeboten werden, ist medizinisch nicht zu rechtfertigen und hat klingende ökonomische Gründe; so wurden in scharfer Konkurrenz, die eine umfassende Marktpräsenz der Produzenten und Anbieter fordert, allein in den ersten neun Monaten des Jahres 1981 in der Bundesrepublik Deutschland bei den Analgetika/Antirheumatika 1.033.320.200,-- DM umgesetzt (Arzneimittel-Informations-Dienst e.V., Hrsg., 1982) und damit Profite unbekannter Höhe realisiert. Auf ökonomische Bedingtheiten des Pharmamarktes soll im Rahmen dieser pharmakologisch ausgerichteten Arbeit nicht weiter eingegangen werden.

Was die Qualität (im Sinne der vorliegenden Bewertungskriterien) der angebotenen Analgetika/Antirheumatika der "Roten Liste 1981" angeht, so sprechen die Zahlen für sich. Fast 3/4 (73.84%) der 451 klassifizierten Präparate entsprachen nicht pharma-

kowissenschaftlich begründeten und medizinisch rationalen Therapieanforderungen. Daß unter den nicht validen Präparaten die Kombinationspräparate mit mehr als zwei Einzelkomponenten den größten Anteil ausmachten und unter diesen Pharmaka viele analgetisch wirksam sind, setzt die Begründung einer rationalen Therapie, die eben nicht nur das Kriterium der Wirksamkeit für sich hat, nicht außer Kraft.
Im Vergleich z.B. zu angebotenen Enzympräparaten (Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, Hrsg., 1981), Expektorantien (A.T.I. Arzneimittel-Informations-Dienst GmbH, Hrsg., 1982), Rachentherapeutika (A.T.I. Arzneimittel-Informations-Dienst GmbH, Hrsg., 1982) und sogar Cardiaka (Leukel, 1981) erscheint es als Eigenheit des Analgetika/Antirheumatika-Angebotes, daß sich darunter relativ wenig nicht hinreichend wirksame Präparate finden. Selbst unter Berücksichtigung der Substanzen der Homöopathika und der Organpräparate der "Roten Liste 1981" gibt es relativ wenig Stoffe, für die eine analgetische Wirkung behauptet wird.

Resümierend ist zu dem Pharmaangebot zu sagen, daß es dem verordnenden Arzt die denkbar schlechtesten Voraussetzungen bietet: er sieht sich unüberschaubar vielen Präparaten gegenüber, die zum großen Teil eine vernünftige Schmerzbehandlung nicht zulassen.

Zu 3.3 - 3.8
Daß von den 451 bewerteten Präparaten nur etwa 1/4, nämlich 120 Präparate verschrieben wurden, dokumentiert die Diskrepanz des unsinnig großen Analgetika/Antirheumatika-Angebotes und der sich darauf beziehenden Verschreibungspraxis. Daß die 16 am häufigsten verordneten Präparate ca. 45% des Wertumsatzes eines mehrere hundert Präparate umfassenden Analge-

tika/Antirheumatika-Marktes ausmachen (A.T.I. Arzneimittel-Informations-Dienst GmbH, Hrsg., 1982), bringt dies noch pointierter zum Ausdruck. Dies besagt nichts über die Qualität der sich so beschränkenden Verordnungspraxis, sondern verweist nur auf die quantitative Diskrepanz.
Die weitgehende Übereinstimmung der Ergebnisse der "arznei-telegramm"-Erhebung und der vorliegenden Stichprobe bei den 7 am häufigsten verordneten Präparaten (vgl. S. 52), die wertmäßig etwa 30% des Gesamtumsatzes bei Analgetika/Antirheumatika bestreiten (A.T.I. Arzneimittel-Informations-Dienst GmbH., Hrsg., 1982), und die mit einer maximalen Verschiebung von 11 Ranglistenplätzen noch gut vergleichbaren Ergebnisse bei den weiteren am häufigsten verschriebenen Pharmaka, beweisen die Repräsentativität der vorliegenden Untersuchung.

Wie reagieren die verordnenden niedergelassenen Ärzte auf ein Arzneimittelangebot, bei dem nahezu 3/4 aller Präparate als pharmakologisch nicht valide zu bewerten sind?
Wenn 62% aller Arzneimittelverordnungen nicht valide Präparate betreffen, so spiegelt sich die Qualität des Pharmaangebots tendenziell in der Qualität der Verordnungspraxis wieder.
Eine solch mangelhaft pharmakologisch begründete Arzneimittelauswahl und -anwendung ist nicht ausschließlich auf ein von pharmakologischen Gesichtspunkten geleitetes Arzneimittelangebot und dessen Vermarktung zurückzuführen. Es sind ja, nach strengen klinisch-pharmakologischen Maßstäben gemessen, sinnvoll einzusetzende Analgetika/Antirheumatika auf dem Markt. Hier stellt sich die Frage nach weiteren Determinanten der ärztlichen Verordnungspraxis.

Zum Beispiel die pharmakologische Ausbildung während des Studiums und in der Klinik, die von der Pharma-

industrie unabhängigen Informationen (so beziehen laut dem Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. "die niedergelassenen Ärzte 90 Prozent ihrer Arzneimittelinformationen von Pharmaberatern" - Deutsches Ärzteblatt 4/1982, S. 15) und die Fortbildung für den niedergelassenen Arzt, der Entwicklungsstand der klinischen Pharmakologie in Forschung und in der klinischen Praxis, um nur einige zu benennen.

Verfolgt man die auszumachende Tendenz, daß das Verordnungsmuster der Verschreiber das Arzneimittelangebot wiedergibt, so bestätigt sie sich in spezifischeren Betrachtungen.

Rund 59% aller angebotenen und bewerteten Präparate gehören der Klasse der Kombinationspräparate mit mehr als 2 Kombinationspartnern an, und ca. 60% der Verordnungen der untersuchten Ärzte betreffen Medikamente dieser Validitätsklasse. Bei den Allgemeinmedizinern wie bei den Internisten machen die Verordnungen dieser Vielfachmischungen jeweils ca. 65% ihrer Gesamtverordnungen aus.

Bei diesen Kombinationspräparaten handelt es sich zum großen Teil um alt eingeführte Präparate mit ihren jeweiligen Nachteilen, wie z.B. Gelonida ^{R}, Optalidon ^{R}, Dolviran ^{R}, Spasmo Cibalgin comp. ^{R}, Treupel ^{R}, Quadronal ^{R}, Spalt-Tabletten ^{R}, Togal ^{R}, Contraneural ^{R} und Dolomo ^{R}, um die am häufigsten verschriebenen anzuführen.

Reagieren die Pharmahersteller auf pharmakologische Erkenntnisse oder klinische Erfahrungen z.B. mit Veränderungen der Präparatezusammensetzungen, wie dem Ersatz des bei Langzeitanwendung nephrotoxischen Phenacetin durch das zumindest bei der Einführung der neuen Präparate weniger nephrotoxisch geltende Paracetamol, so zeigen sich die verordnenden Ärzte als wenig innovationsfreudig: es wird weiterhin vorwiegend Gelonida ^{R} anstelle von Gelonida NA ^{R}, nach wie vor Treupel ^{R} anstatt Treupel N ^{R}, schließlich Quadronal ^{R} und kaum Quadronal A ^{R} verordnet.

Für die Analgetika/Antirheumatika-Verordnungen der untersuchten Ärzte muß konstatiert werden, daß überwiegend die alten Kombinationspräparate verschrieben werden (von den 26 am häufigsten verordneten Präparaten sind 19 Vielfachkombinationen).

Bei den validen Verschreibungen steht in der Häufigkeit der Verordnungen das Analgetikum Novalgin R (Metamizol) an der Spitze.Das sowohl in dem untersuchten südhessischen Raum als auch bundesweit (vgl. S. 52) das Pyrazolonderivat Metamizol die am häufigsten verordnete analgetisch wirksame Substanz ist, ist insoweit kritisch zu beurteilen, als Metamizol bei der Behandlung leichter bis mittelschwerer Schmerzen nicht uneingeschränkt das Mittel der ersten Wahl darstellt (vgl. S. 93).
In den USA und in Großbritannien z.B. ist dieser Wirkstoff seit Jahren wegen seiner möglichen Nebenwirkungen wie Agranulocytose und anaphylaktischer Schock verboten, und nach Meinung von international anerkannten Sachverständigen für Schmerzbehandlung könnte auf Metamizol problemlos verzichtet werden (A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH, Hrsg. 1982).
In der Bundesrepublik Deutschland war zum Zeitpunkt der Untersuchung Metamizol nicht einmal rezeptpflichtig. Im Januar 1982 schlug die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft dem Bundesgesundheitsministerium die Unterstellung pyrazolonhaltiger Arzneimittel unter die Verschreibungspflicht vor, und das Bundesgesundheitsamt beabsichtigte nach Abwägen von Nutzen und Risiken der Pyrazolonderivate deren Anwendungsbereicht einzuschränken. Danach sollte Metamizol nur noch "zur kurzfristigen Behandlung von schweren spastischen Schmerzzuständen, insbesondere Gallen- und Nierensteinkoliken, schweren akuten Schmerzzuständen, bei denen andere Schmerzmittel kontraindiziert sind, schweren (septischen) Fieber-

zuständen, die auf andere Maßnahmen nicht ansprechen" und "zur Behandlung von Tumorschmerzen" eingesetzt werden (Deutsches Ärzteblatt 1/1982).

Insbesondere die seit der "Schwedenstudie" (Böttiger und Westerholm, 1973) wissenschaftlich gut dokumentierten möglichen Nebenwirkungen, wie die von der Applikationsweise unabhängige Agranulocytose und die dosisunabhängige und vorwiegend bei i.v.-Gabe auftretende allergisch-anaphylaktische Reaktion vom Soforttyp sowie die Intoleranzreaktion vom verzögerten Typ erfordern eine ärztliche Überwachung und bieten in der Dosierung unkontrollierte und in der Dauer ausgedehnte Anwendung.
Ob auf Metamizol als peripher wirkendes antipyretisches Analgetikum gänzlich verzichtet werden sollte, bedürfte einer eigenen ausführlichen Diskussion. Sicher ist Metamizol aber kein Wirkstoff, der rezeptfrei und damit außerhalb ärztlicher Kontrolle und uneingeschränkt für alle Indikationsbereiche zur Verfügung stehen sollte. Metamizol ist als freiverkäufliches Massen-Analgetikum, als welches es in der Bundesrepublik Deutschland angewendet wird, denkbar ungeeignet.

Die international einstimmig (Gerbershagen, Prescott, Rumack, Yaffe; alle in: A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH, 1982) und auch von der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (Deutsches Ärzteblatt 50/1981) als Mittel der 1. Wahl bei Fieber- und leichten bis mittelschweren Schmerzzuständen und als Wirkstoffalternativen zu den Pyrazolonderivaten empfohlenen Wirkstoffe Paracetamol und Acetylsalicylsäure wurden im Untersuchungszeitraum sowie im ganzen Bundesgebiet deutlich seltener als Metamizol verschrieben (Ben-u-ron ^{R}, Ranglistenplatz 17 bzw. 8, Aspirin ^{R} Ranglistenplatz 40, bundesweit nicht unter den 16 am häufigsten verordneten Analgetika/Antirheumatika) (vgl. S. 45ff. und A.T.I. Arzneimittel-Informations-Dienst GmbH., Hrsg., 1982, S. 34ff.).

Codeinum phosphoricum, das bei unzureichender Wirkung der peripher wirkenden Analgetika Paracetamol und Acetylsalicylsäure zur Verstärkung des analgetischen Effekts von der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft zur Kombination empfohlene zentral angreifende Analgetikum, wird in der "Roten Liste 1981" unter der Hauptgruppe "Antitussiva/Expektorantien" aufgeführt und wurde dadurch nicht in die Einzelauszählung aufgenommen. Bei der Durchsicht der Rezepte fiel aber auf, daß Codein-Verschreibungen eine Rarität waren, wobei nicht einmal zu erkennen war, ob das selten verschriebene Codein als Analgetikum, als Antitussivum oder als Antidiarrhoikum verordnet war. Die als analgetische Standardtherapie international anerkannte Kombination zweier Monosubstanzen wie Paracetamol oder Acetylsalicylsäure mit Codein (Jaffe und Martin, 1980, Flower und Moncada und Vane, 1980), die ihre analgetische Wirkung an verschiedenen Angriffspunkten und über unterschiedliche Wirkungsmechanismen entfalten und damit eine Verstärkung des analgetischen Effekts ermöglichen, scheint in der Bundesrepublik Deutschland, schließt man von der Verordnungshäufigkeit dieser Wirkstoffe, nicht weit verbreitet zu sein.

Das im Untersuchungszeitraum 1981 am dritthäufigsten von dem untersuchten Kollektiv verordnete und als valide zu bewertende nichtsteroidale Antirheumatikum Felden ^{R} (Piroxicam) wurde erstmals 1981 in die "Rote Liste" aufgenommen. Es ist zu fragen, ob es unter einer Risiko-Nutzen-Abwägung, somit unter dem Aspekt der Sicherheit der Arzneimittelanwendung wünschenswert ist, daß ein so neu eingeführtes Medikament so häufig verordnet wird. Zum Zeitpunkt der Untersuchung lagen im Vergleich zu pharmakologisch und klinisch gut untersuchten Alternativsubstanzen wie z.B. Indometacin (Amuno ^{R}) oder Naproxen (Proxen ^{R}) relativ wenig kontrollierte klinische Erfahrungen und vom Hersteller

unabhängige Untersuchungen zu dem Wirkstoff Piroxicam vor.
Daß für den breiten Einsatz eines Medikaments die Frage nach den klinischen Langzeiterfahrungen und seiner ausführlichen, vielseitigen und vergleichend kontrollierten Untersuchung relevant ist, beweisen Präparate wie Coxigon ^{R} (Benoxaprofen) und Zomax ^{R} (Zomiperac).
Zomiperac hat strukturchemisch Ähnlichkeit mit den nichtsteroidalen antiinflammatorischen Pyrrolessigsäurederivaten Tolmetin (Tolectin ^{R}) und Indometacin (Amuno ^{R}) und Benoxaprofen ist chemisch mit anderen Phenylpropionsäurederivaten wie Ibuprofen (Brufen ^{R}) und Naproxen (Proxen ^{R}) verwandt. Obgleich sämtliche nichtsteroidale Antiphlogistika mit vielfältigen unerwünschten Wirkungen behaftet sind, so sind für die Substanzen Tolmetin, Indometacin, Ibuprofen und Naproxen keine unerwünschten Wirkungen in der Ausformung und in dem Maße festgehalten worden, welche deren generellen therapeutischen Einsatz ausschließen würde. Trotzdem mußten sowohl das im Januar 1981 auf den bundesrepublikanischen Markt gebrachte Coxigon ^{R} wegen Todesfällen durch Cholestase oder Nierenversagen als auch das im November 1981 eingeführte Zomax ^{R} wegen häufig auftretenden schweren allergischen Reaktionen im August 1982 bzw. im März 1983 von den Herstellern zurückgerufen werden.

Wie diese Beispiele zeigen, ist bei neuen nichtsteroidalen entzündungshemmenden Wirkstoffen selbst bei strukturchemischer Ähnlichkeit mit erprobten Substanzen dieser Wirkstoffgruppe zurückhaltende Vorsicht geboten; die Therapie mit bewährten Substanzen ist bezüglich der unerwünschten Wirkungen kalkulierbarer.

Bei den Verordnungen von Opiat-Analgetika, die der BtmVV unterliegen, fällt auf, daß die beiden am häufigsten verordneten Substanzen Pethidin (Dolantin R, in Dolantin spezial R) und Hydromorphon (Dilaudid Atropin R, in Dilaudid Atropin "stark" R, in Dilaudid Atropin "schwach" R) mit 1-4 Stunden (je nach Applikationsform) bzw. 2-3 Stunden (Saller et al., 1979, Junge und Kimbel, 1977) mit Ausnahme des ausschließlich zur Anaesthesie verwendeten Fentanyl die kürzesten Wirkungsdauern sämtlicher BtmVV-Opiatanalgetika haben.

Die Wirkungsdauer eines Schmerzmittels ist hinsichtlich der Schmerzursache und des Schmerzcharakters (akut oder chronisch) von Bedeutung.

Zwar lagen für die Untersuchung keine patientenbezogenen Angaben vor, so finden aber erfahrungsgemäß Opiatanalgetika häufig bei nicht heilbaren chronischen Erkrankungen, vor allem bei Carcinom-Patienten Anwendung. Bei deren meist lang anhaltenden Schmerzen sind langwirksame Substanzen sicherlich von Anwendungsvorteil.

Gerade bei nicht stationär behandelten Patienten, und bei den durch die niedergelassenen Verschreiber medikamentierten handelt es sich um solche, sind enteral verabreichbare Opiat-Analgetika solchen, die parenteral zu verabreichen sind, vorzuziehen, da ihre Anwendung praktisch und von pflegerischer Hilfe unabhängig ist.

Gleichwohl ausreichend viele Opiat-Analgetika unterschiedlicher Wirkungsdauer in Tabletten-, Tropfen- oder Zäpfchenform zur Auswahl stehen, entfallen über die Hälfte der Betäubungsmittelverordnungen der untersuchten niedergelassenen Ärzte auf parenterale Verabreichungen.

Die verordneten Kombinationspräparate L Polamidon C Hoechst R und Dolantin spezial R, die jeweils wegen eines dem Indikationsbereich nicht entsprechenden

Kombinationsanteils und das Opiumalkaloidgemisch Pantopon R, welches wegen seiner unzureichend wirksamen Alkaloidanteile als nicht valide bewertet wurde(n), sind unter Anmerkungen zur Klassifizierung nach den Kriterien der Validität kommentiert (vgl. S. 32ff.).

Setzt man voraus, daß Fachärzte für Innere Medizin in der Regel eine längere klinische Ausbildung als Allgemeinmediziner genießen und deren Verordnungsstandard mit dem von Universitätskliniken annähernd vergleichbar sein sollte, und deren Patienten durch das herrschende Überweisungssystem in der Schwere der Symptomatik einer Vorauswahl unterliegen, so überrascht es, daß sich die Verschreibungspraxis der Allgemeinmediziner und der Internisten in der Validität nicht unterscheidet.
Wie schon erwähnt, stimmen Internisten und Allgemeinmediziner bei ihrer Schmerzmittelanwendung auch in der Bevorzugung von fixen Kombinationspräparaten und großteils in ihrer Auswahl der jeweiligen Handelspräparate überein.
Wenn der unterstellte Unterschied im Grad der Ausbildung und das unterschiedliche Klientel nicht zu unterschiedlichem Verschreibeverhalten veranlaßt, so bedingt möglicherweise der Umstand ihrer Niederlassung und die damit verbundenen Bedingungen und Zwänge die Kongruenz in der Verordnungsweise.
Bei diesen Bedingungen könnte es sich um die Entfernung von der medizinischen Forschung und der kollektiven wissenschaftlichen Diskussion um begründete Therapie, wie sie z.B. an Universitätskliniken möglich ist, um die vorwiegend produktorientierte Information durch die Pharmaindustrie (Avorn et al., 1982), um eine im Vergleich zur klinischen Praxis nicht organisierte und durch den Praxisbetrieb zeitlich nicht mögliche Fort- und Weiterbildung sowie um den Zwang zu Gefälligkeitsverordnungen handeln.

Die These, daß die durch geringe Validität gekennzeichnete Verordnungspraxis der untersuchten Allgemeinmediziner und Internisten durch den Umstand ihrer Niederlassung mitbestimmt ist, wird durch die sich positiv abhebende Verschreibungspraxis der Universitätspolikliniken gestützt. Fast 3/4 (74%) aller von den Ärzten der hessischen chirurgischen und internistischen Polikliniken verordneten Analgetika/Antirheumatika sind valide bewertete Monopräparate. Bei diesem positiven Ergebnis ist allerdings zu berücksichtigen, daß Poliklinikpatienten durch die der Poliklinik vorgeschaltete Diagnostik und Therapie der Basisversorgung durch die niedergelassenen Ärzte ausgewählt sind und meist unter gravierender Symptomatik leiden, so daß der Raum für Grauzonenverordnungen zwischen Placebo und blandester Medikation, der zum Teil durch nicht valide Verordnungen ausgefüllt wird, im vorhinein eingeschränkt ist.

Zu 3.9 - 3.13

Die bedachte und sinnvolle Anwendung eines Pharmakons sollte durch die Kenntnis der wichtigsten Daten seiner pharmakologischen Eigenschaften, der Pharmakokinetik, der Dosierung, der unerwünschten Wirkungen, der Wechselwirkungen und der Kontraindikationen geleitet sein. Das in der Studie erhobene Verordnungsspektrum der insgesamt angewandten Arzneimittelspezialitäten der Allgemeinmediziner und Internisten, scheint sowohl im tradierten (vorwiegend alt eingeführte Kombinationspräparate) als auch im innovativen (Masseneinsatz relativ unbewährter, aber mit großem Werbeaufwand angepriesener Präparate, wie z.B. Felden ^{R}) wesentlich durch den Pharmamarkt bestimmt zu sein.

Daß die Palette der verordneten Arzneimittelspezialitäten mit steigenden Patientenzahlen deutlich bunter wird, läßt einen Einfluß nicht nur der spezifischen Anforderungen durch die Krankheiten der unterschiedlichen Patienten, sondern auch der Medikationswünsche der Patienten auf die Vielfalt der Arzneimittelauswahl ahnen.
Es ist bemerkenswert, daß die Universitätspolikliniken nicht mehr Arzneimittelspezialitäten verschreiben als der Großteil der Allgemeinmediziner und Internisten und keine Spitzenwerte von z.B. 40 verschiedenen Präparaten erreichen, obgleich bei diesen mehrere verschreibende Ärzte, die sich wohl in ihrem jeweiligen Anwendungsspektrum einschränken, in der Auszählung zu einem Verschreiber zusammengefaßt wurden.
Je mehr ein niedergelassener Allgemeinmediziner oder Internist im gesamten rezeptiert und je breiter sein Verschreibungsspektrum der Arzneimittelspezialitäten ist, und dies ist mit steigenden Rezeptzahlen auch vielfältiger, um so weniger pharmakologisch wertig ist seine Verordnungspraxis.
Wie einzelne Untersuchungsergebnisse zeigen, liegt in diesem Verhältnis von steigender Quantität und sinkender Qualität keine Zwangsläufigkeit. Große Patientenzahlen und ein breites Verschreibungsspektrum schließen eine hohe Validität der Verordnung nicht aus, wie umgekehrt wenig Verschreibungen und ein schmales Verschreibungsspektrum keine hohe Validität der Verordnung garantieren. Es ist darin aber eine Entwicklungslinie ausgedrückt, die sich aus der Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse abzeichnet.

5. GRUPPENEINTEILUNG DER ANALGETIKA/ANTIRHEUMATIKA

In Anlehnung an die Gruppeneinteilungen bei Junge und Kimbel, 1977, A.T.I. Arzneimittel-Informations-Dienst GmbH., Hrsg., 1980, Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, Hrsg., 1981, Hackenthal, 1979, Schmidt, 1979 und Meyers et al., 1975, wird zum orientierenden Überblick eine Gruppeneinteilung der analgetisch und antirheumatisch wirkenden Monosubstanzen unter strukturchemischen Gesichtspunkten vorgestellt, welche mit einer pharmakologischen Einteilung, die sich streng an dem Kriterium der Wirkungsstärke orientiert, nicht korreliert.

5.1 Opiat-Analgetika

Diese Analgetika werden auch "stark wirksame" Analgetika, in Bezug auf ihre chemische Verwandtheit "Opioide" und im angelsächsischen "narcotic-analgesis" genannt.
Die mit + gekennzeichneten Substanzen unterliegen der Betäubungsmittel-Verschreibungs-Verordnung (BtmVV).

1. Opiumgesamtalkaloide

   Papavertum + (Pantopon R)

2. Morphin-Gruppe

   Morphin + (Morphin Thilo R)
   Hydromorphin + (Dilaudid R)
   Oxycodon + (Eukodal R)

3. Morphinane

   Levorphanol + (Dromoran R)

4. Methadon-Gruppe

Levomethadon + (L-Polamidon Hoechst R)
Dextromoramid + (Jetrium R)
Dextropropoxyphen (Develin ret. R)
Piritramid + (Dipidolor R)

5. Pethidin-Gruppe oder Phenylpiperidine

Pethidin + (Dolantin R)
Ketobemidon + (Cliradon R)

6. Cyclohexanole, Cyclohexene

Tramadol (Tramal R)
Tilidin (in Valoron N R)

7. Benzmorphane

Pentazocin (Fortral R)
Viminol (Lenigesial R)

8. Benzoxacine

Nefopam (Ajan R)

9. Thebainderivate

Buprenorphin (Temgesic R)

5.2 "Kleine Analgetika"

Diese Gruppe wird auch unter dem irreführenden Sammelbegriff "schwach wirksame" Analgetika zusammengefaßt oder als "nicht-opioide" Analgetika und im angelsächsischen Sprachgebrauch auch als "mild analgesics" oder "non-narcotic analgesics" bezeichnet.

1. Salicylate

   Acetylsalicylsäure (Aspirin ®/Acetylsalicylsäure-ratiopharm ®)
   Salicylsäure (nur in Mischpräparaten)
   Salicylamid (nur in Mischpräparaten)
   Ethenzamid = o-Äthoxybenzamid = Äthylsalicylamid (nur in Mischpräparaten)

2. p-Aminophenolderivate

   Paracetamol = Acetaminophen (Ben-u-ron ®, Paracetamol-ratiopharm ®)
   Phenacetin (nur in Mischpräparaten)

3. Pyrazolderivate

   Phenazon (nur in Mischpräparaten)
   Propyphenazon (nur in Mischpräparaten)
   Metamizol = Novaminsulfon (Novalgin ®, Novaminsulfon-ratiopharm ®)
   = Dipyron
   = Noramidopyrin-Methansulfonat

5.3 Nichtsteroidale Antirheumatika

"Nichtsteroidale Antiphlogistika" und im angelsächsischen "nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAID)" sind synonym verwendete Begriffe für diese Medikamentenklassen.

1. Salicylate

Acetylsalicylsäure	(Acetylsalicylsäure-ratiopharm ®)

2. Pyrazolderivate

Phenylbutazon	(Butazolidin ®, Phenylbutazon-ratiopharm ®)
Oxyphenbutazon	(Phlogont ®, Tanderil ®)
Ketophenylbutazon	(Kebuzon ®)
Pyrazinobutazon	(Ranoroc ®)
Mofebutazon	(Mono-Rheumetten ®)
Bumadizon	(Eumotoc ®)
Suxibuzon	(Solurol ®)
Azapropazon	(Prolixan ®)

3. Pyrazolinonderivate

Nifenazon	(Nicopyron ®)

4. Anthranilsäurederivate (Fenamate)

Flufenaminsäure	(Baxaquil 200 ®)
Mefenaminsäure	(Parkemed ®)
Nifenminsäure	(Actol ®)
Glafenin	(Glifanan ®)

5. Arylessigsäurederivate (Indolderivate)

Indometacin	(Amuno ®, Indo-Tablinen ®)
Acemetacin	(Rantudil ®)
Diclofenac	(Voltaren ®)
Sulindac	(Imbaral ®)
Tolmetin	(Tolectin ®)
Lanozolac	(Irritren ®)

6. Arylpropionsäurederivate

Fenoprofen	(Feprona R)
Fenbufen	(Lederfen R)
Flurbiprofen	(Froben R)
Ibuprofen	(Brufen R)
Ketoprofen	(Orudis R)
Naproxen	(Proxen R)
Tiaprofensäure	(Surgam R)

7. Sonstige Stoffe verschiedener chemischer Struktur

Piroxicam	(Felden R)
Proquazon	(Biarison R)

6. SCHEMA ZUR MEDIKAMENTÖSEN SCHMERZ-BEHANDLUNG UND FIEBERSENKUNG

Bei Fieber

1. Paracetamol, Acetylsalicylsäure
2. Bestimmte nichtsteroidale Antirheumatika, z.B. Ibuprofen, Naproxen
3. Gegebenenfalls Metamizol

Bei Schmerzen

- Leichte bis mittelgradige Schmerzen

1. Paracetamol, Acetylsaliclysäure
2. Bestimmte nichtsteroidale Antirheumatika, z.B. Ibuprofen, Naproxen und andere Verbindungen
3. Zentral wirkende Analgetika, in erster Linie Codein in Kombination mit Paracetamol oder Acetylsalicylsäure
4. Gegebenenfalls Metamizol

- Mittelgradige bis starke Schmerzen.

1. Alle unter "leichte bis mittelgradige Schmerzen" genannten Verbindungen, zusammen mit zentral wirksamen Analgetika, insbesondere Codein. Alternativ Pentazocin, Tramadol, Nefopam

- Starke Schmerzen, z.B. Tumorschmerzen

1. Oral verabreichbare Opioide in entsprechender Dosierung und je nach gewünschter Wirkdauer, z.B. Methadon, Pethidin, Hydromorphon
2. Zusätzliche Gabe von peripher wirkenden Analgetika (vgl. "leichte bis mittelgradige Schmerzen") ist in der Regel sinnvoll

3a. Anstelle der oral verabreichbaren Opioide deren parenterale Anwendung: subkutan, intramuskulär, intravenös, als Dauerinfusion, in epiduraler Anwendung, i.v. mit patientenorientierter Selbstdosierung

3b. Zusätzliche Gabe von peripher wirkenden Analgetika (siehe oben)

Bei kolikartigen Schmerzen

- Gallenkoliken

1. Nitroglycerin sublingual
2. Antichlorinergika, z.B. Atropin
   Hyoscin-N-butylbromid (= N-Butylscopolamin)

3a. Zusätzliche Gabe eines Analgetikums i.v.,
   z.B. Acetylsalicylsäure

3b. Gegebenenfalls Metamizol

4. Opioide, z.B. Pentazocin, Pethidin, Buprenorphin
   (gegebenenfalls gleichzeitige antiemtische
   Behandlung)

- Nierenkoliken

   Gleiches Schema wie bei Gallenkoliken
   Nitroglycerin ist jedoch meist weniger wirksam

(nach Saller und Hellenbrecht, 1983)

7. SCHEMA ZUR MEDIKAMENTÖSEN BEHANDLUNG DER RHEUMATOIDEN ARTHRITIS UND ANDERER RHEUMATISCHER ERKRANKUNGEN

Bei milden oder intermittierenden Schmerzen:	A) Intermittierende Gabe "kleiner" Analgetika auf Verlangen des Patienten
Bei unzureichender Schmerzlinderung:	B) Regelmäßige Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika oder anderen "kleinen Analgetika"
Bei fortdauernder unzureichender Schmerzlinderung:	C) Wechsel des Analgetikums bzw. Antirheumatikums; gegebenenfalls 7-14tägige Behandlungsversuche mit allen anderen verfügbaren etablierten Verbindungen
Bei nächtlichen Schmerzen, Morgensteifigkeit, Schlafstörungen:	D) Zusätzlich zur Nacht nichtsteroidale Antirheumatika, z.B. Indometacin als Suppositorium oder Naproxen
Bei Fortbestehen der Schmerzen tagsüber:	E) Zusätzliche Gabe von "kleinen" Analgetika (ausnahmsweise opioidartige Analgetika)

(Nach Huskisson, 1979, Saller und Hellenbrecht, 1983)

Zu A)

Bei milden oder nur zeitweilig auftretenden Schmerzen empfiehlt sich die rechtzeitige, intermittierende orale oder rektale Verabreichung sog. "kleiner Analgetika" entsprechend den Bedürfnissen des Patienten. In erster Linie kommen hierfür Paracetamol und Acetylsalicylsäure in Betracht, alternativ können auch analgetisch wirksame nichtsteroidale Antirheumatika, z.B. Naproxen oder Ibuprofen eingesetzt werden. Bei deutlicher Unverträglichkeit gegenüber diesen Analgetika, die ähnliche unerwünschte Wirkungen zeigen können, können auch das schwach wirksame Opioid Codein und in Ausnahmen stärker wirksame Opioide wie Pentazocin oder Tramadol Anwendung finden.

Zu B)
Mildert die intermittierende Einnahme dieser Analgetika/Antirheumatika nicht ausreichend die Schmerzen, sollte zur regelmäßigen Gabe nichtsteroidaler Analgetika oder "kleiner Analgetika" über einen begrenzten Zeitraum (7 - 14 Tage) übergegangen werden.

Zu C)
Bei unzureichendem analgetischen Effekt eines bestimmten Präparates, kann die beim individuellen Patienten wirksamste Substanz durch jeweils kurzzeitige Behandlungsversuche mit verschiedenen erprobten Präparaten ermittelt werden. Die über den Tag verteilte Dauermedikation mit zwei oder mehreren nichtsteroidalen Antirheumatika, ist in der Regel nicht zu empfehlen.

Zu D)
Treten trotz regelmäßiger, vorschriftsmäßiger Monotherapie mit einem nichtsteroidalen Antirheumatikum nachts oder morgens Schmerzen auf, so ist die abendliche Einnahme langwirkender nichtsteroidaler Antirheumatika, wie z.B. Indometacin in Suppositorienform oder Naproxen zur Schmerzlinderung angezeigt.

Zu E)
Bestehen tagsüber trotz regelmäßiger Verabreichung eines nichtsteroidalen Antirheumatikums Schmerzen fort, empfiehlt sich die zusätzliche Gabe von Paracetamol oder Acetylsalicylsäure oder Codein, unter Umständen auch stärker wirksamer Opioide wie Pentazocin und Tramadol.

Bei Verfahren nach diesem Therapieschema ist bei 90% der Patienten eine ausreichende Linderung der Beschwerden zu erreichen. Bei etwa 10% der Patienten mit rheumatoider Arthritis scheint die medikamentöse Behandlung der Beschwerden ohne hinreichenden Therapieerfolg zu sein.

Für individuelle Erfordernisse, z.B. Patienten mit bestimmten medizinischen Risiken, ist dieses Schema variierbar. So sollten z.B. bei Patienten mit Magen-Darm-Erkrankungen (z.B. Gastritis, Ulcus) bevorzugt rektale Zubereitungen oder Paracetamol oder Codein angewendet werden. Für Patienten mit Blutgerinnungsstörungen (z.B. Hämophilie) eignen sich besonders Paracetamol oder Codein bzw. stärker wirksame Opioide.

8. ZUSAMMENFASSUNG

- Um Aufschluß über das wenig bekannte ärztliche Verordnungsverhalten in einem Teilaspekt zu gewinnen, wurden 30 814 Rezepte, die von 37 der 370 bzw. von 24 der 121 im südhessischen Raum (KV-Bezirk Darmstadt) niedergelassenen Allgemeinmedizinern bzw. Internisten und den 3 chirurgischen sowie 3 internistischen Universitätspolikliniken Hessens im Monat Juni 1981 ausgestellt wurden, auf Analgetika/Antirheumatika-Verordnungen (7559) hin analysiert.

- Im Zusammenhang mit Bemühungen um eine größere Arzneimitteltransparenz wurden auf der Grundlage allgemein wissenschaftlich anerkannter Grundsätze einer rationalen Pharmakotherapie als Instrument der pharmakologischen Bewertung der Analgetika/Antirheumatika-Präparate die Validitätsklassen I bis Vb definiert. Der Validitätsquotient, als Verhältnis der validen zu den nicht validen Rezepturen, beschreibt die pharmakologische Wertigkeit der analgetischen/antirheumatischen Verordnungen der einzelnen Verschreiber.

- Auf der Seite des Pharmaangebots entsprachen von den 451 bewerteten Analgetika/Antirheumatika-Präparaten der "Roten Liste 1981", die einen Großteil der auf dem Arzneimittelmarkt angebotenen Fertigarzneien aufführt, nur 89 (19.73%) wirksame Monopräparate, welche der Validitätsklasse I und 29 (6.43%) wirksame Zweierkombinationen, welche der Validitätsklasse III zugeordnet werden konnten, pharmakologisch begründeten und medizinisch rationalen Therapieanforderungen. Die anderen 333 Präparate verteilten sich auf die Validitätsklassen, welche nicht valide Analgetika/Antirheumatika zusammenfassen, worunter die Kombinationspräparate mit mehr als zwei Kombinationsbestandteilen mit 265 (58.76%) den größten Anteil stellten.

- In ihrer analgetischen/antirheumatischen Verordnungsweise konnte zwischen den niedergelassenen Allgemeinmedizinern und Internisten kein grundlegender Unterschied festgestellt werden. Nur jeweils ca. 1/3 der Verordnungen der beiden Ärztegruppen betrafen Präparate, die den Kriterien einer rationalen Schmerztherapie nachkommen. Dem entspricht das 65% der Allgemeinmediziner und 54% der Internisten einen Validitätsquotienten von bis zu 0.5 aufwiesen.

- Im Unterschied dazu entfielen 74% der Verordnungen der Universitätspoliklinken auf sinnvoll einzusetzende, sicher wirksame Monopräparate, und keine der Universitätspolikliniken zeigte einen Validitätsquotienten unter 1.25.

- Auch in der Auswahl der am häufigsten verordneten Handelspräparate besteht eine große Übereinstimmung bei den untersuchten niedergelassenen Ärzten. Negativ muß festgehalten werden, daß sowohl Allgemeinmediziner als auch Internisten überwiegend alteingeführte Kombinationspräparate mit ihren jeweiligen Nachteilen verschrieben. Bei den validen Verschreibungen steht in der Verordnungshäufigkeit das Pyrazolonderivat Metamizol, das in der Schmerztherapie nicht uneingeschränkt als Mittel der ersten Wahl einzuschätzen ist, an erster Stelle.

- Die Mehrzahl der Allgemeinmediziner rezeptierte 10 - 20 unterschiedliche Analgetika/Antirheumatika-Präparate; von den Internisten wurden in der Regel 5 - 15 verschiedene Arzneimittelspezialitäten verordnet. Sowohl bei den Allgemeinmedizinern wie bei den Internisten zeichnete sich ein klarer Trend zur Ausweitung des Verschreibungsspektrums bei ansteigendem Umfang der Gesamtrezepturen und bei Verordnungen niedriger Validität ab.

- Auch waren mit steigender Gesamtrezeptzahl bei Allgemeinmedizinern und Internisten gehäuft Verschreiber mit niedrigen Validitätsquotienten festzustellen.
- Bei den Universitätspoliklinken verteilten sich durchgängig hohe Validitätsquotienten auf eine Auswahl von 2 - 24 verschiedene Arzneimittelspezialitäten sowie auf große und kleine Gesamtrezeptzahlen.
- Es waren keine wesentlichen Unterschiede in der Validität der Verordnung zwischen den chirurgischen und inneren Abteilungen der jeweiligen Universitätsklinik festzuhalten, wohl aber unter den verschiedenen Universitätskliniken.

9. LITERATURVERZEICHNIS

Aarbaake, J., Clinical Pharmakokinetics of Phenylbutazon, Clinical Pharmakokinetics Vol. 3, 369-380, Sydney (1978)

A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH, Hrsg., schmerz-telegramm, Symposium - Antipyretische Analgetika Heute, Mainz, 28.-29. Mai 1982, 1, 1-8, Berlin (1982)

A.T.I. Arzneimittel-Informations-Dienst GmbH, Hrsg., arznei-telegramm 4, 33-41, Berlin (1982)

A.T.I. Arzneimittel-Informations-Dienst GmbH, Hrsg., transparenz-telegramm, Fakten und Vergleiche für die rationale Therapie, Berlin (1980)

Arzneimittel-Informationsdienst e.V., Hrsg., Perkutane Rheumatherapie, Arzneiverordnung in der Praxis 4, 37-42, Köln (1983)

Arzneimittel-Informationsdienst e.V., Hrsg., Was hat der 'Normalverordner' in der Feder?, Arzneiverordnung in der Praxis 5, 33-37, Köln (1982)

Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, Hrsg., Arzneiverordnungen, 14. Auflage, Köln-Lövenich (1981)

Avorn, J., Chen, M., Hartley, R., Scientific versus Commercial Sources of Influence on the Prescribing Behaviour of Physicians, The Amerian Journal of Medicine, Vol. 73, 4-8 (1982)

Beaver, W.T., Aspirin and Acetaminophen as Constituents of Analgesic Combinations, Archives of Internal Medicine, Vol. 141, 3 (1981)

Bundesverband der pharmazeutischen Industrie, Hrsg., Rote Liste 1981, Aulendorf 1981

Böttiger, L.E., Westerholm, B., Drug-induced Blood Dyscrasiasis in Sweden, British Medical Journal, 3, 339-343 (1983)

Bruchhausen, V.v., Lohmann, H., O'sváth, J., The Pharmacokinetic Profile of Pyrazinobutazone in Man, Arzneimittel-Forschung, Drug Res. 29 (II), 12, 2337-2342 (1978)

Crout, J.R., Critical appraisal of fixed drug combinations, I, 50-54, Clinical Pharmacological Evaluation in Drug Control, Report on a Symposium convened by the Regional Office for Europe of the World Health Organization, Heidelberg, 24.-27. September 1973, EURO 7407 (1974 a)

Crout, J.R., Fixed combination prescription drugs: FDA Policy, J. Clin. Pharmacol. 14, 249-254 (1974 b)

Danford, D.E., Munro, H.N., Water-Soluble Vitamines in: Gilman, A.G., Goodman, L.S., Gilman, A., eds., Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 1560-1582, New York, Toronto, London (1980)

Dengler, H.J., Lasagna, L., Report of a Workshop on Fixed-Ratio Drug Combinations, Eur. J. Clin. Pharmacol. 8, 149-154 (1975)

Deutsches Ärzteblatt, Arzneimittelrückruf, Pyarazolon-haltige Fertigarzneimittel, 29, 45-48 (1983)

Deutsches Ärzteblatt, Bundesgesundheitsamt beabsichtigt Maßnahmen bei Pyrazolon-haltigen Arzneimitteln, Heft 1, 38-39 (1982)

Deutsches Ärzteblatt, Freie Information, Heft 4, 15 (1982)

Deutsches Ärzteblatt, Wirkstoffalternativen zur Schmerzbehandlung und Fiebersenkung, 50, 2394-2395 (1981)

Dukes, M.N.G., Critical appraisal of fixed drug combinations, II, 55-56, Clinical Pharmacological Evaluation in Drug Control, Report on a Symposium convened by the Regional Office for Europe of the World Health Organization, Heidelberg, 24.-27. September 1973, EURO 7407 (1974)

Flower, R.J., Moncada, S., Vane, J.R., Analgesic-Antipyretics and Anti-Inflammatory Agents; Drugs Employed in the Treatment of Gout in: Gilman, A.G., Goodman, L.S., Gilman, A., eds., Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 6th edition, 682-728, New York, Toronto, London (1980)

Food and Drug Administration from the Division of Medical Sciences, National Research Council, ed., Drug Efficacy Study, Final Report to the Commissioner of Food and Drugs, Washington D.C. (1969)

Frey, J., Common Diseases, their Nature, Incidence and Care, London (1979)

Friedrich, V., Helm, A., Rosenbrock, R., Neunmal teurer als Gold, Die Arzneimittelversorgung in der BRD, Hamburg (1977)

Gopel, H.G., Kritik der Arzneiverordnung in einer Allgemeinpraxis, Der praktische Arzt, Heft 28, 3308-3310 (1978)

Greenberger, N.J., Arvarritokis, C., Hurwitz, A., Drugtreatment of Gastrointestinal Disorders, monographs in clinical pharmacology 3, Edinburgh, London (1978)

Greiser, E., Hrsg., Bewertender Arzneimittel-Index, Eine bewertende Arzneimittelklassifikation, Band 1: Arzneimittel bei Herzinsuffizienz, Koronarinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen, Wiesbaden (1981)

Greiser, E., Hrsg., Bewertender Arzneimittel-Index, Eine bewertende Arzneimittelklassifikation, Band 2: Hypnotika, Sedativa und Psychopharmaka, Wiesbaden (1983)

Greiser, E., Westermann, E., Verordnungen niedergelassener Ärzte in Niedersachsen, Vorläufige Analyse, Hannover (1976)

Greiser, E., Westermann, E., Verordnungen niedergelassener Ärzte in Niedersachsen 1974 und 1976, Forschungsbericht 18, (Bundesminister für Arbeit und Sozialordnung, Hrsg.), Bonn (1979)

Gross, F.H., Critical appraisal of fixed drug combinations, III, 57-60, Clinical Pharmacological Evaluation in Drug Control. Report on a Symposium convened by the Regional Office for Europe of the World Health Organization, Heidelberg, 24.-27. September 1973, EURO 7407 (1974)

Gross, F., Verschreibung von Arzneimitteln in der Bundesrepublik, Münch. med. Wschr. 125, 28, 666-670 (1983)

Großler, K.D., Die Auswahl von herzwirksamen Glykosiden in der Kassenpraxis am Beispiel eines Landkreises, Inauguraldissertation, Hamburg (1970)

Härter, G., Was verschreibt der Allgemeinarzt, Der Arzt im Krankenhaus 12, 735-750 (1979)

Harrestrup-Andersen, A., Criteria for the comparison and selection of drugs, Clinical Pharmacological Evaluation in Drug Control, 74-84, Report on a Symposium in Deidesheim, 11.-14. November 1975, Regional Office for Europe of the World Health Organization, ICP/SOP 004 (1976)

Helfand, W.H., Worldwide patterns of combination drug usage, Eur.J.Clin.Pharmacol. 16, 221-228 (1979)

Herken, H., Die Ausbildung des Arztes in der Pharmakotherapie, Dtsch.Med.J. 13, 451-457 (1962)

Herxheimer, H., Danger of fixed drug combinations, Int.J.Clin.Pharmacol. 12, 70-73 (1975)

Huskisson, E.C., Routine drug treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases, Clin. rheum. Dis. 5, 697-706 (1979)

Hackenthal, E., Schmerzzustände in: Füllgraff, G., Palm, D., Pharmakotherapie, Klinische Pharmakologie, 3. Auflage, 165-180, Stuttgart (1979)

Jaffe, J.H., Martin, W.R., Opioid Analgesics and Antagonists in: Gilman, A.G., Goodmann, L.S., Gilman, A., eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, 6th edition, 494-534, New York, Toronto, London (1980)

Kewitz, H., Hrsg., Medizinisch und wirtschaftlich rationale Arzneitherapie, Berlin, Heidelberg, New York (1978)

Kewitz, H., Rheumatherapie in: Kewitz, H., Hrsg., Medizinisch und wirtschaftlich rationale Arzneitherapie, 140-168, Berlin, Heidelberg, New York (1978)

Kewitz, H., Wirksamkeitsnachweis bei neuen Arzneimitteln, in: Kewitz, H., Hrsg., Medizinisch und wirtschaftlich rationale Arzneitherapie, 307-321, Berlin, Heidelberg, New York (1978)

Langbein, K., Martin, H.P., Weiss, H., Werner, R., Gesunde Geschäfte, Die Praktiken der Pharma-Industrie, Köln (1981)

Leukel, S., Validität der Verordnungen von herzwirksamen Medikamenten in Südhessen 1973 bei praktischen Ärzten, niedergelassenen Internisten und in Medizinischen Universitätskliniken, Inauguraldissertation, Frankfurt/Main (1981)

MacCannell, K.L., Giraurd, G., Fixed Ratio Drug Combinations - Sense and Nonsense (1977) freundlicherweise überlassenes Manuskript

Meyers, F.H., Jawetz, E., Goldfien, A., Lehrbuch der Pharmakologie, Berlin, Heidelberg, New York (1975)

Miller, R.R., Strong Analgesics in: Miller, R.R., Greenblatt, D.J., eds., Handbook of Drug Therapy, 409-429, Amsterdam, New York (1979)

Nord, D., Arzneimittelkonsum in der Bundesrepublik Deutschland, Stuttgart (1976)

Patzelt, J., Arzneiverordnungen niedergelassener Kassenärzte in Berlin, Inauguraldissertation, Berlin (1979)

Rathgeber, W., Hrsg., Medizinische Psychologie, München (1976)

Saller, R., Berger, T., Hellenbrecht, D., Behandlung chronischer Kopfschmerzen, Der informierte Arzt 3, 33-38 (1982)

Saller, R., Berger, T., Ulmer, E.-M., Hellenbrecht, D., Praktische Pharmakologie, Eigenschaften gebräuchlicher Medikamente, Stuttgart, New York (1979)

Saller, R., Hellenbrecht, D., Allergie gegen Schmerzmittel, internistische praxis, 23, 2, 365-368 (1983)

Saller, R., Hellenbrecht, D., Auswahl von Schmerzmitteln bei rheumatoider Arthritis, pädiatrische praxis 28, 172-176 (1983)

Schaumann, O., Lindner, E., Neue synthetische Verbindungen der "Polamidonreihe" mit parasympathicolytischer Wirkung, Arch. exper. Path. Pharmakol., 214, 8, 93-102 (1951)

Schmidt, G., Rheumatische Erkrankungen in: Füllgraff, G., Palm, D., Pharmakotherapie, Klinische Pharmakologie, 3. Auflage, 182-198, Stuttgart (1979)

Schönhöfer, P.S., Kuschinsky, G., Entwicklung der Medikamentenabhängigkeit, internistische praxis 22 (1982)

Schulz, M.L., Eine Analyse der Diagnosen, der ärztlichen Leistungen und der Verordnungen in zehn Allgemeinpraxen des Kieler Raumes, Inauguraldissertation, Kiel (1977)

Snell, E.S., Pharmacological appraisal of fixed-dose combination medicines: discussion paper, Journal of the Royal Society of Medicine, Vol. 75 (1982)

Wade, A., Reynolds, J.E.F., eds., Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 27th edition, London (1979)

Wade, A., Reynolds, J.E.F., eds., Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 28th edition, London (1982)

Zschokke, U., Conen, D., Dubach, U.C., Die Evaluation der Pharmakotherapie an einem allgemein-internistischen Ambulatorium als Möglichkeit einer Qualitätskontrolle, Schweiz.med. Wschr. 111, 14-20 (1981)

Bei Herrn
Priv.-Doz. Dr. med D. Hellenbrecht
bedanke ich mich für die Überlassung
und Betreuung der vorliegenden Studie.

Dem Landesverband der Ortskrankenkassen
in Hessen danke ich für die Bereit-
stellung des Datenmaterials
und den Mitarbeitern der Statistischen
Abteilung für ihre freundliche Unterstützung.

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

Rationale Anwendung von
Analgetika und Antirheumatika
und deren Verordnung bei
niedergelassenen Allgemeinmedizinern
und Internisten
sowie Universitätspolikliniken

im Zentrum der Pharmakologie der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main unter der Leitung von Priv.-Doz. Dr. med D. Hellenbrecht und mit Unterstützung des Landesverbands der Ortskrankenkassen in Hessen ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Durchführung der Arbeit keine anderen als die in dieser Arbeit aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt am Main, den 7. November 1983

René Ann

Lebenslauf

17.06.1953	Geboren in Speyer als Sohn von Beate und Arthur Ohmer
1959 - 1963	Besuch der Volksschule in Maikammer
1963 - 1968	Besuch des Otto-Hahn-Gymnasiums in Landau
1968 - 1971	Lehre bei der Fa. Karl Wittmer in Maikammer-Kirrweiler
27.02.1971	Kaufmannsgehilfenprüfung im Groß- und Außenhandel
1968 - 1971	Besuch der Kaufmännischen Berufsaufbauschule - Teilzeit in Landau
29.06.1971	Fachschulreife
1972 - 1973	Besuch des Ketteler-Kollegs in Mainz
1973 - 1974	Besuch des Abendgymnasiums in Wiesbaden
06.06.1974	Abitur
1974 - 1981	Studium der Humanmedizin an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt/Main
04.05.1981	Approbation als Arzt
seit 1981	Promotionsstudium

René Ohmer

Druck und Verarbeitung: copy shop, darmstadt, tel. 21353